



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Uso de paneles de genes en pacientes con alto riesgo de cáncer digestivo hereditario: documento de posicionamiento de la AEG, SEOM, AEGH y consorcio IMPaCT-GENÓMICA



Sabela Carballal^{a,*}, Francesc Balaguer^a, Luis Bujanda^b, Gabriel Capellá^c, Santiago González Santiago^d, Rodrigo Jover^e, Leticia Moreira^a, Marta Pineda^c, Clara Ruiz-Ponte^f, Ana Beatriz Sánchez Heras^g, Raquel Serrano Blanch^h, José Luis Sotoⁱ, Rosario Vidal Tocino^j y Joaquín Cubiella^{k,*}, en representación de AEG, SEOM, AEGH y consorcio IMPaCT-Genómica

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Donostia, Instituto Biodonostia. Universidad del País Vasco (UPV/EHU), CIBEREHD, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^c Programa de Cáncer Hereditario, Instituto Catalán de Oncología, Programa ONCOBELL, IDIBELL, Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^e Servicio de Medicina Digestiva, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria de Alicante (ISABIAL), Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

^f Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (SERGAS), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), Grupo de Medicina Xenómica (USC), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERer), Santiago de Compostela, La Coruña, España

^g Unidad de Consejo Genético en Cáncer, Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario de Elche, Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Elche, Alicante, España

^h Unidad de Consejo Genético en Cáncer, Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, H.U. Reina Sofía de Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), CIBERONC, Universidad de Córdoba (UCO), Córdoba, España

ⁱ Unidad de Genética Molecular, Hospital General Universitario de Elche, FISABIO, Elche, Alicante, España

^j Servicio de Oncología Médica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^k Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Ourense, Grupo de Investigación en Oncología Digestiva-Ourense (GIODO), CIBEREHD, Ourense, España

Recibido el 1 de mayo de 2023; aceptado el 7 de junio de 2023

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carballal@clinic.cat (S. Carballal), joaquin.cubiella.fernandez@sergas.es (J. Cubiella).

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal;
Síndromes
polipósicos;
Cáncer gástrico;
Cáncer de páncreas;
Mosaicismo

Resumen: Este documento de posicionamiento, auspiciado por la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Genética Humana y el consorcio IMPaCT-Genómica, tiene como objetivo realizar recomendaciones para el uso de paneles de genes en la evaluación de individuos con alto riesgo de cáncer digestivo hereditario. Para medir la calidad de la evidencia y los niveles de recomendación se ha utilizado la metodología basada en el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Se obtuvo el consenso entre expertos mediante un método Delphi. El documento incluye recomendaciones sobre escenarios clínicos en los que se recomienda el uso de paneles de genes en cáncer colorrectal, síndromes polipósicos, cáncer gástrico y pancreático, así como los genes de los paneles a ser considerados en cada una de estas situaciones clínicas. También se establecen recomendaciones sobre la evaluación de mosaicismos, las estrategias de asesoramiento ante la ausencia de sujeto índice y, finalmente, el análisis constitucional tras identificación de variantes patogénicas tumorales.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

KEYWORDS

Colorectal cancer;
Polyposis syndromes;
Gastric cancer;
Pancreatic cancer;
Mosaicism

Use of multi-gene panels in patients at high risk of hereditary digestive cancer: position statement of AEG, SEOM, AEGH and IMPaCT-GENÓMICA consortium

Abstract This position statement, sponsored by the Asociación Española de Gastroenterología, the Sociedad Española de Oncología Médica, the Asociación Española de Genética Humana and the IMPaCT-Genómica Consortium aims to establish recommendations for use of multi-gene panel testing in patients at high risk of hereditary gastrointestinal and pancreatic cancer. To rate the quality of the evidence and the levels of recommendation, we used the methodology based on the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). We reached a consensus among experts using a Delphi method. The document includes recommendations on clinical scenarios where multi-gene panel testing is recommended in colorectal cancer, polyposis syndromes, gastric and pancreatic cancer, as well as the genes to be considered in each clinical scenario. Recommendations on the evaluation of mosaicisms, counseling strategies in the absence of an index subject and, finally, constitutional analysis after identification of pathogenic tumor variants are also made.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

Los cánceres digestivos se asocian, con una frecuencia variable, a variantes genéticas constitucionales, y, por tanto, heredables. La detección de variantes patogénicas asociadas al desarrollo de tumores digestivos tiene una doble implicación: por una parte, puede tener un impacto tanto pronóstico como predictivo de respuesta al tratamiento del tumor, y por otro, puede ser de gran relevancia para establecer estrategias preventivas y terapéuticas, tanto para el propio individuo como para sus familiares. Todas estas implicaciones deben ser valoradas de forma individualizada dentro de un proceso de asesoramiento o consejo genético, incluyendo la recogida sistemática de la historia personal y familiar, la información pretest de los posibles resultados, la visión de la población, los riesgos futuros y las estrategias preventivas que se pueden recomendar tanto a él como a sus familiares.

En las últimas décadas, la introducción de la tecnología de secuenciación de última generación *Next Generation Sequencing* (NGS) ha revolucionado la identificación de las variantes patogénicas en el ADN, permitiendo simplificar y

reducir los costes del análisis además de aumentar considerablemente la información obtenida en el mismo acto con respecto a las tecnologías precedentes. Esta tecnología también se ha introducido en la práctica habitual del análisis de sospecha de cáncer hereditario, mediante el uso de paneles de genes. El uso de estos paneles permite secuenciar simultáneamente varios genes potencialmente implicados en el fenotipo observado, pero también implica un reto en la interpretación de los resultados al multiplicar el número de variantes genéticas detectadas. Según las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)¹, las variantes constitucionales detectables en un análisis genético pueden clasificarse en 5 niveles: benigna (clase 1), probablemente benigna (clase 2), variante de significado clínico incierto o desconocido (VUS/VSD) (clase 3), variante probablemente patogénica (clase 4) y variante patogénica (clase 5). Las variantes benignas y probablemente benignas no tienen implicación en enfermedad y pueden ser muy frecuentes en la población general. A fines prácticos, las variantes probablemente patogénicas suelen tratarse como si fueran patogénicas. Para simplificar la lectura del texto, las variantes probablemente patogénicas se agruparán con

las patogénicas en la redacción del documento. En el caso de las variantes VUS o VSD, se recomienda revisar periódicamente su clasificación por si aparece nueva información científica que permita reclasificarlas como patogénicas o benignas. Otro factor a tener en cuenta en el proceso de asesoramiento genético es que no todas las variantes genéticas conllevan el mismo riesgo de desarrollar enfermedad, ya que pueden ser de baja, moderada o alta penetrancia. Además, el análisis simultáneo de varios genes puede ofrecer, en ocasiones, hallazgos incidentales o secundarios, como la detección de variantes patogénicas no claramente relacionadas con la sospecha evaluada. Esto ocurre, por ejemplo, con el caso de variantes patogénicas en los genes *BRCA1* o *BRCA2* en pacientes con agregación familiar de cáncer colorrectal. En este sentido, se definen los hallazgos incidentales como los que pueden tener o no implicaciones potenciales para la salud y significado clínico, pero no están relacionados con los síntomas de la enfermedad por los que se solicitó la prueba (p. ej., individuo con sospecha de síndrome de Lynch en el que se secuenciase el exoma con el fin de analizar un panel virtual de cáncer hereditario y se detectase una variante patogénica en *MYH7*, no contenido en el panel virtual y asociado con miocardiopatía hipertrófica). En contraste, se consideran como secundarios aquellos intencionadamente buscados y secundarios al objetivo que motivó la secuenciación (p. ej., mismo individuo y mismo test que en el ejemplo anterior, pero en el que se detectase una variante patogénica en *CDH1*, contenido en el panel virtual, pero asociado con cáncer gástrico [CG] difuso y cáncer de mama lobulillar)².

El objetivo de este documento es establecer recomendaciones sobre el uso de paneles de genes en la evaluación de síndromes hereditarios asociados al cáncer digestivo. Concretamente, nos proponemos:

1. Definir los escenarios clínicos en los que está indicado el análisis genético para la identificación de síndromes hereditarios asociados a neoplasias digestivas.
2. Determinar qué genes se recomienda, actualmente, evaluar en cada escenario clínico.
3. Establecer las indicaciones de estudio genético en mucosa sana en casos de estudio genético no informativo, para despistaje de mosaicismos.
4. Establecer las indicaciones de estudio genético en tejido sano o familiares sanos en caso de que el caso índice no esté disponible.
5. Establecer las indicaciones de estudio genético constitucional a partir de variantes patogénicas detectadas en la secuenciación de tumores digestivos.

Quedan fuera del ámbito de este documento proponer estrategias ante situaciones inciertas tales como la evaluación de las variantes genéticas de significado clínico incierto, los genes de baja penetrancia y los genes no asociados a la sospecha de cáncer hereditario observada (disociación fenotipo-genotipo).

Metodología

Este documento surge como una colaboración de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) y el consorcio IMPaCT-Genómica³ con el fin de aunar criterios y recomendaciones tanto para gastroenterólogos clínicos como para oncólogos, médicos de familia y asesores genéticos. Se ha constituido un grupo de trabajo formado por expertos de las 4 sociedades/consorcios. Este grupo de trabajo se ha encargado de proponer y determinar las preguntas a responder en cada escenario clínico, a llevar a cabo la revisión sistemática de la literatura y a sintetizar los resultados de la misma. El panel de expertos decidió utilizar la terminología panel de genes frente a otras opciones disponibles (panel multi-gen) y el término constitucional para describir las variantes genéticas hereditarias detectadas en lo que hasta ahora se había definido como línea germinal, término que ahora se restringe al análisis del epitelio germinal de gónadas o gametos. Para establecer los niveles de evidencia y grados de recomendación de las diferentes preguntas evaluadas se ha utilizado la metodología basada en el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group* (GRADE)⁴. El sistema GRADE se puede aplicar tanto a la evaluación del riesgo como al efecto de las intervenciones y contextos, y equilibra la sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes para hacer una recomendación. Una vez realizadas las recomendaciones, hemos evaluado el acuerdo entre los miembros del grupo de trabajo. El consenso se obtuvo utilizando el método Delphi. Las recomendaciones fueron evaluadas por los miembros del panel mediante una escala Likert: 1) Completamente en desacuerdo; 2) En desacuerdo; 3) Dudoso o con reparos; 4) De acuerdo, y 5) Completamente de acuerdo. En caso de desacuerdo se reformuló y votó nuevamente la recomendación. Se presentan y fundamentan las que obtuvieron un nivel de acuerdo superior al 80%. Las recomendaciones propuestas (tanto las consensuadas, como las no consensuadas) se pueden consultar en la [tabla 1](#).

Escenarios clínicos

1. Uso de paneles de genes en cáncer colorrectal no asociado a poliposis

Introducción y revisión de la evidencia

Prevalencia del cáncer colorrectal hereditario. La prevalencia de síndromes hereditarios en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) es de alrededor del 5-10%⁵⁻⁷. Clásicamente, el CCR hereditario se ha dividido, según el fenotipo, en asociado y no asociado a poliposis, en función de si aparece en contexto de múltiples pólipos colorrectales, generalmente 10 o más. En la predisposición hereditaria al CCR existe heterogeneidad genética (alteraciones en genes diferentes causan el mismo fenotipo clínico), expresividad variable (alteraciones genéticas en el mismo gen presentan diferentes fenotipos clínicos) y penetrancia incompleta (no todos los individuos con una misma variante genética manifiestan el fenotipo clínico asociado a ella)⁸. Esto, junto con la complejidad de la estrategia diagnóstica actual basada en la observación del fenotipo, y la creciente disponibilidad de paneles de genes, ha abierto la discusión de si plantear

Tabla 1 Recomendaciones del documento de posicionamiento sobre el uso de paneles de genes en la población de alto riesgo de cáncer digestivo hereditario

Recomendación	Grado de evidencia	Fuerza de la recomendación
Cáncer colorrectal		
• Se recomienda el cribado universal de síndrome de Lynch mediante IMS y/o IHQ de proteínas reparadoras del ADN (<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>) en todos los CCR. En CCR con pérdida de expresión de <i>MLH1</i> y <i>PMS2</i> se recomienda realizar en el tumor estudio de metilación de <i>MLH1</i> y/o de la mutación p.V600E del gen <i>BRAF</i> .	Moderada	Fuerte a favor
• Se recomienda el uso de paneles de genes en: ◦ CCR con alteración del sistema de reparación de ADN (IMS o pérdida de expresión de proteínas MMR), excluida la metilación del promotor de <i>MLH1</i> y/o la mutación p.V600E del gen <i>BRAF</i>. ◦ CCR, independientemente del resultado del estudio del sistema de reparación del ADN, diagnosticado en pacientes con ≤ 50 años o que pertenece a una familia que cumple los criterios de Ámsterdam. ◦ CCR y criterios clínicos de sospecha de CMMRD.	Baja	Fuerte a favor
• Se recomienda secuenciar los genes reparadores del ADN en el tumor en pacientes con CCR con alteración del sistema reparador del ADN no asociado a metilación del promotor de <i>MLH1</i> sin variantes patogénicas constitucionales en los genes del sistema MMR.	Baja	Fuerte a favor
• Se recomienda incluir en el panel de genes de CCR hereditario no asociado a poliposis el análisis de los siguientes genes: <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i> (deleción E8-9), <i>MUTYH</i> , <i>POLE</i> ^a , <i>POLD1</i> ^a , <i>APC</i> , <i>BMPR1A</i> , <i>PTEN</i> , <i>SMAD4</i> , <i>STK11</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> y <i>TP53</i> . ^a Solo dominio exonucleasa.	Baja	Fuerte a favor
Poliposis		
• Se recomienda la realización de panel de genes en los pacientes con múltiples adenomas colorrectales que cumplan las siguientes características: ◦ ≥ 20 adenomas a cualquier edad. ◦ ≥ 10 adenomas: antes de los 40 años, asociado a CCR o con alguna de las manifestaciones clínicas asociadas a la PAF. ◦ ≥ 10 adenomas y familiar de primer grado con > 10 pólipos, CCR o con alguna de las manifestaciones extracolónicas asociadas a la PAF.	Baja	Fuerte a favor
• Se recomienda estudio mediante panel de genes en los pacientes con sospecha clínica o fenotípica de poliposis hamartomatosa. Ante una sospecha concreta, se puede centrar el estudio en los genes relacionados.	Baja	Fuerte a favor
• No se recomienda la realización de panel de genes en los pacientes con adenomas duodenales aislados, no asociados a poliposis colorrectal.	Muy baja	Fuerte en contra
• En los pacientes con síndrome de poliposis serrada, se sugiere realizar estudio mediante paneles de genes en pacientes diagnosticados antes de los 50 años o con al menos un familiar de primer grado con poliposis serrada.	Muy baja	Débil a favor
• Se recomienda un panel de genes de poliposis hereditaria que incluya, al menos, todos los genes con fuerte evidencia de asociación: <i>APC</i> , <i>AXIN2</i> [*] , <i>BMPR1A</i> , <i>EPCAM</i> (deleción E8-E9), <i>GREM1</i> (duplicación upstream), <i>MBD4</i> [*] , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH3</i> ^a , <i>MSH6</i> , <i>MUTYH</i> , <i>NTHL1</i> , <i>PMS2</i> , <i>POLD1</i> ^b , <i>POLE</i> ^b , <i>PTEN</i> , <i>RNF43</i> , <i>SMAD4</i> y <i>STK11</i> . Además, se recomienda incluir el análisis de los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i> como cribado oportunista. ^a Evidencia científica moderada, no son estrictamente necesarios, solo para aportar evidencia. ^b Dominio exonucleasa.	Muy baja	Fuerte a favor
• En los pacientes con poliposis hamartomatosa, el análisis genético se debe focalizar a los genes asociados a dichos síndromes.		
Cáncer gástrico		
• En individuos con agregación familiar de CG, se recomienda realizar estudio genético constitucional si se cumple criterio de CGDH o AGPPE.	Baja	Fuerte a favor
• No se recomienda realizar estudio genético constitucional en familias que cumplen criterios de CGF, fuera de estudios de investigación.	Baja	Fuerte en contra
• Se recomienda estudio constitucional en pacientes con CG y: ◦ Poliposis gastrointestinal. ◦ Neoplasia del espectro del síndrome de Lynch: colon, endometrio, ovario, páncreas, urotelio, intestino delgado, adenoma sebáceo, tumor de SNC.	Baja	Fuerte a favor

Tabla 1 (continuación)

Recomendación	Grado de evidencia	Fuerza de la recomendación
- En pacientes con CG y antecedente personal o familiar de cáncer de mama y/u ovario, se recomienda analizar los genes asociados a SCMOH, solo cuando se cumplen los criterios que definen dicho síndrome. - Se recomienda realizar estudio genético constitucional en pacientes de ≤ 40 años con CG intestinal o de ≤ 50 años con CG difuso. - En las familias con CG difuso se recomienda buscar antecedentes de labio leporino/paladar hendido. - Se sugiere realizar estudio genético constitucional si se detecta una asociación familiar y/o personal de CGD y labio leporino/paladar hendido. - Se recomienda incluir en un panel de genes para el estudio de cáncer gástrico hereditario los siguientes genes: <i>CDH1</i>, <i>CTNNA1</i>, <i>APC</i> (incluyendo variantes puntuales en promotor 1B), <i>ATM</i>, <i>BMPR1A</i>, <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>BRIP1*</i>, <i>EPCAM</i> (delección E8-E9), <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>MUTYH</i>, <i>NBN*</i>, <i>PALB2</i>, <i>PMS2</i>, <i>PTEN</i>, <i>RAD51C^a</i>, <i>SMAD4</i>, <i>STK11</i> y <i>TP53</i>.	Baja	Fuerte a favor
	Baja	Fuerte a favor
	Baja	Fuerte a favor
	Baja	Débil a favor
	Baja	Fuerte a favor
^a Evidencia científica moderada, no son estrictamente necesarios, solo para aportar evidencia.		
Cáncer de páncreas		
- Se sugiere la realización de panel de genes en pacientes con cáncer de páncreas diagnosticado antes de los 60 años, independientemente de los antecedentes familiares o personales. - Se sugiere la realización de panel de genes en los pacientes con cáncer de páncreas y antecedente personal y/o familiar de otros tumores (mama, próstata, melanoma o colon). - Se recomienda la realización de panel de genes en los pacientes con cáncer de páncreas que cumplen criterios de cáncer de páncreas familiar. - No se recomienda realizar análisis constitucional mediante panel de genes en pacientes con lesiones preneoplásicas. - Se recomienda incluir en un panel de genes los genes asociados a predisposición de cáncer de páncreas; <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>ATM</i>, <i>PALB2</i>, <i>CDKN2A</i>, <i>PRSS1^a</i>, <i>TP53</i>, <i>CFTR^b</i>, <i>PMS2</i> y <i>EPCAM</i>. Si el cáncer de páncreas se asocia en el paciente o la familia a poliposis intestinal se incluirán <i>APC</i>, <i>MUTYH</i>, <i>STK11</i>, <i>SMAD4</i>, <i>POLE</i>, <i>POLD1</i> y <i>PTEN</i>.	Baja	Débil a favor
	Baja	Débil a favor
	Baja	Fuerte a favor
	Baja	Fuerte en contra
	Baja	Fuerte a favor
^a Si pancreatitis crónica idiopática.		
^b Si sospecha de fibrosis quística.		
Estudio de mosaicismos		
- En casos aislados de poliposis adenomatosa familiar clásica con estudio genético en sangre no informativo, se sugiere realizar análisis del gen <i>APC</i> en el ADN de 2-3 adenomas y mucosa sana de colon, para descartar mosaicismo somático. - En caso de identificar una variante genética causal en mosaico, se recomienda su análisis en la descendencia para confirmar su transmisión.	Baja	Débil a favor
	Baja	Fuerte a favor
Estrategia de asesoramiento ante la ausencia de sujeto índice		
- Ante la sospecha de cáncer digestivo hereditario sin un individuo afecto vivo y disponible, se recomienda el análisis genético con panel de genes en el tejido sano no tumoral del individuo afecto. - Si se identifica una variante patogénica en el tejido sano, se recomienda el estudio de familiares de primer y segundo grado para confirmar la presencia de la variante. - En familias que cumplan criterios clínicos de alto riesgo de cáncer hereditario, sin disponibilidad de muestras de un sujeto índice, se sugiere la valoración del análisis genético en familiares de primer grado sanos de manera individualizada.	Baja	Fuerte a favor
	Baja	Fuerte a favor
	Baja	Débil a favor

Tabla 1 (continuación)

Recomendación	Grado de evidencia	Fuerza de la recomendación
<i>Análisis constitucional tras la identificación de la variante patogénica tumoral</i>		
- Se recomienda realizar el estudio genético constitucional a partir de la detección de una variante patogénica en un panel de secuenciación tumoral, siempre que el paciente lo haya expresado así en el consentimiento informado, ante la identificación de una variante patogénica con VAF ≥ 30 (sustituciones) o $\geq 20\%$ (indel) en los genes: - BRCA1, BRCA2, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6 y RET en cualquier tumor. - TP53, RB1, APC, CDKN2A y SMARCA4 en pacientes diagnosticados antes de los 30 años y tumores asociados al espectro del síndrome hereditario. - BRIP1, MUTYH bialélico, PMS2, RAD51C, RAD51D, SDHB, TSC2, VHL, ATM, BAP1, BARD1, CHEK2, DICER1, FH, FLCN, NF1, POLD1, POLE y SDHA en tumores asociados al espectro del síndrome hereditario.	Baja	Fuerte a favor
<i>Recomendaciones sin consenso</i>		
- No se recomienda realizar estudio genético en los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de la OMS de síndrome de poliposis serrada. - No se recomienda un rendimiento diagnóstico mínimo para la indicación de panel de genes en pacientes con cáncer de páncreas. - Se recomienda el análisis germinal mediante panel de genes en pacientes con pancreatitis crónica idiopática. - Se sugiere realizar análisis mediante panel de genes en mucosa gástrica sana para descartar mosaicismo, en pacientes con CG sin variante constitucional causal si la familia cumple criterios de síndrome de cáncer hereditario. - Se sugiere realizar el análisis en familiares sanos de primer grado de edad igual o menor al caso índice y/o cuando la probabilidad estimada de detectar la alteración genética causal sea mayor del 10%.		
CCR: cáncer colorrectal; CG: cáncer gástrico.		

un estudio genético constitucional con paneles de genes a todos los pacientes con CCR con independencia de su fenotipo e historia familiar⁹. Sin embargo, hasta que lleguemos a ese punto, actualmente todavía se contempla una estrategia diagnóstica diferenciada para el fenotipo asociado y no asociado a poliposis.

Causas genéticas del cáncer colorrectal hereditario. La principal causa del CCR hereditario no asociado a poliposis es el síndrome de Lynch (OMIM #120435, ORPHA:144), causado por la presencia de variantes patogénicas constitucionales monoalélicas en los genes de reparación de errores simples de apareamiento del ADN (sistema de reparación MisMatch Repair [MMR], genes: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), y las deleciones en la región 3' del gen *EPCAM*, causantes de inactivación epigenética de *MSH2*. Este síndrome representa alrededor del 3% de todos los CCR^{10,11}. Más del 95% de los tumores del síndrome de Lynch presentan alteración del sistema de reparación del ADN, definido como la presencia de inestabilidad de microsátélites (IMS) y/o pérdida de expresión de las proteínas reparadoras del ADN del sistema MMR, detectable por inmunohistoquímica (IHQ). Por otro lado, las alteraciones constitucionales bialélicas en los genes MMR conducen al síndrome de Deficiencia Constitucional de Reparación de Errores de Apareamiento (*Constitutional MisMatch Repair Deficiency* o CMMRD, OMIM #276300, ORPHA 252202), un síndrome minoritario caracterizado por el desarrollo de adenomas y CCR, tumores cerebrales y cáncer hematológico, principalmente en niños y adolescentes (tabla 2)¹². La alteración del sistema MMR en tumores no es específica del

síndrome de Lynch o CMMRD, y puede ocurrir por otras causas que inactivan los genes reparadores de apareamientos erróneos del ADN. De hecho, los síndromes de predisposición hereditaria son la causa menos frecuente de tumores con alteración del sistema MMR de reparación del ADN,¹³ siendo las principales causas:

- **Metilación somática del promotor del gen *MLH1*.** Esta es la causa más frecuente de tumores con pérdida de expresión de *MLH1*. Característicamente, estos tumores se asocian a variantes patogénicas somáticas en el protooncogén *BRAF* (excepcionalmente presente en el CCR con síndrome de Lynch). La presencia de variantes patogénicas en el gen *BRAF* (p.V600E) o la hipermetilación del promotor de *MLH1* permiten clasificar esta forma de CCR como probablemente esporádico. Cabe destacar que, raramente, el síndrome de Lynch está causado por epimutaciones constitucionales en *MLH1*, caracterizadas por la hipermetilación monoalélica del promotor de *MLH1* en tejido no neoplásico, que conduce al silenciamiento transcripcional del alelo afectado¹⁴.
- **Doble mutación somática de los genes MMR.** La inactivación de los dos alelos de alguno de los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2* mediante mutación puntual o pérdidas alélicas a nivel somático es otra causa frecuente de los tumores con alteración del sistema de reparación del ADN¹⁵⁻²⁴. La secuenciación de los genes MMR en el tumor permite la detección de estas alteraciones somáticas (ausentes en línea germinal). Además, en una pequeña

Tabla 2 Criterios de sospecha de Deficiencia Constitucional de Reparación de Errores de Apareamiento (*Constitutional Mismatch Repair Deficiency*)¹². Se indicará estudio genético en pacientes con cáncer que puntúen ≥ 3 puntos*Neoplasias y preneoplasias: una es obligatoria; si más de una neoplasia o preneoplasia está presente, sumar los puntos:*

• Carcinoma del espectro de síndrome de Lynch ^a diagnosticado antes de los 25 años	3
• Múltiples adenomas intestinales antes de los 25 años en ausencia de variantes patogénicas en <i>APC/MUTYH</i> o un adenoma con displasia de alto grado antes de los 25 años	3
• Glioma grado III o IV (OMS) diagnosticado antes de los 25 años	2
• Linfoma no Hodgkin de células T o PNETs diagnosticado antes de los 18 años	2
• Cualquier otro tumor diagnosticado antes de los 18 años	1

Características adicionales: opcionales; si más de una característica adicional está presente, sumar los puntos:

• Signos clínicos de neurofibromatosis de tipo 1 y/o manchas hiperpigmentadas y/o hipopigmentadas en la piel de $\varnothing > 1$ cm	2
• Diagnóstico de síndrome de Lynch en un familiar de primer o segundo grado	2
• Carcinoma del espectro de síndrome de Lynch ^a diagnosticado antes de los 60 años en un familiar de primer, segundo o tercer grado	1
• Hermano con carcinoma del espectro de síndrome de Lynch ^a , glioma de alto grado, PNETs o linfoma no Hodgkin	2
• Hermano con cualquier tipo de tumor en la infancia	1
• Múltiples pilomatricomas en el paciente	2
• Un pilomatricoma en el paciente	1
• Agenesia del cuerpo calloso o cavernoma no inducido por terapia en el paciente	1
• Padres consanguíneos	1
• Deficiencia/niveles reducidos de IgG2/4 o IgA	1

PNETs: tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial.

^a Carcinoma colorrectal, endometrial, de intestino delgado, uréter, pelvis renal, tracto biliar, estómago y vejiga.

proporción de casos, variantes patogénicas constitucionales bialélicas en *MUTYH* o monoalélicas en *POLE* y *POLD1* se han asociado a tumores con alteración del sistema *MMR*; en estos casos, la mutación somática de los genes reparadores ocurre como un evento secundario^{25–28}.

Existen otros genes implicados en la reparación del ADN que se han asociado al CCR hereditario no polipósico con un sistema *MMR* indemne. Pese a que el número de genes propuestos es elevado (p. ej., *MRE11*, *BARD1*, *POT1*, *BUB1B*, *POLE2*, *BRF1*, *IL12RB1*, *PTPN12* y *PTPRJ*), tan solo *RPS20* ha demostrado una asociación consistente en el CCR hereditario^{29,30}. Sin embargo, su frecuencia es extremadamente baja y no se dispone de suficientes datos sobre su fenotipo y penetrancia para poder realizar recomendaciones preventivas.

Criterios clínicos y moleculares para el diagnóstico de síndrome de Lynch. El diagnóstico del síndrome de Lynch es complejo, dada la heterogeneidad de sus manifestaciones, y requiere de la identificación de una variante patogénica constitucional en los genes *MMR*. Por este motivo se desarrollaron diferentes criterios clínicos para identificar a los individuos y familias con mayor probabilidad de tenerlo: primero los criterios de Ámsterdam en 1990, posteriormente modificados en 1999 para incluir otros tumores diferentes al CCR. Los criterios de Bethesda reconocen casi todas las condiciones clínicas asociadas al síndrome de Lynch con una sensibilidad superior al 90% y son de utilidad para seleccionar aquellos pacientes en los que realizar una determinación de IHQ o IMS³¹. Sin embargo, hoy en día la estrategia que ha demostrado mayor sensibilidad para la identificación del síndrome es el cribado universal en todos los CCR mediante estudio del sistema *MMR* en el tumor^{10,11}. Además permite

identificar tumores con un perfil pronóstico diferente, cuyo tratamiento puede verse modificado³².

Por otro lado, estudios recientes muestran que hasta el 16% (7–16% en diferentes series) de pacientes con diagnóstico de CCR no seleccionados por edad, historia personal o familiar de cáncer ni criterios moleculares, presentan variantes patogénicas en genes de susceptibilidad al cáncer, siendo más de la mitad en genes de alta penetrancia (incluidos genes como *APC*, *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2*)^{7,33}.

El CCR de aparición precoz (definido como aquel que ocurre antes de los 50 años) merece especial atención. La prevalencia de formas hereditarias de predisposición al CCR en esta subpoblación es superior a la del diagnosticado después de los 50 años, con una prevalencia global del 13% (rango de 9–26% en función de los estudios)³⁴. Por ello, el rendimiento diagnóstico de los paneles de genes es superior en este escenario en comparación al CCR de aparición más tardía. La guía de la Asociación Americana de Oncología y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) del 2022 recomienda el uso de paneles constitucionales de genes a todos los pacientes con CCR < 50 años con independencia del estudio del sistema *MMR* de reparación del ADN en el tumor o la historia personal o familiar³⁵. El *National Genomic Test Directory* del NHS recomienda el uso de paneles de genes a todos los casos de CCR ≤ 40 años³⁶.

Ventajas del uso de paneles de genes en el cáncer colorrectal hereditario. En el contexto del CCR hereditario no asociado a poliposis, el uso de paneles de genes ofrece las siguientes ventajas:

- El análisis secuencial de los genes reparadores en función del resultado de la IHQ *MMR* se ha simplificado enormemente, pudiendo analizar en paralelo todos los genes

del sistema *MMR*. Este hecho ahorra tiempo y dinero en la estrategia diagnóstica³⁷. El uso de paneles de genes en pacientes con CCR no asociado a poliposis tiene un rendimiento diagnóstico para síndrome de Lynch igual o superior a los criterios clínicos o la estrategia universal con estudio del sistema *MMR*³⁸, dado que hasta el 5-10% de los tumores del síndrome de Lynch pueden presentar un sistema de reparación del ADN indemne o un resultado equivoco⁹. El estudio constitucional directo permite diagnosticar estos casos que, pese a ser poco frecuentes, permanecerían sin diagnosticar con la estrategia basada en el estudio del sistema de reparación de apareamientos erróneos del ADN en el tumor.

- El uso de un panel de genes permite incrementar el rendimiento diagnóstico de otras formas de CCR hereditario a parte del síndrome de Lynch. La inclusión en el panel de otros genes de alta penetrancia asociados al CCR (*MUTYH*, *POLE*, *POLD1*, *APC*, *SMAD4*, *BMPR1A*) permite diagnosticar formas hereditarias que podrían no sospecharse en base al fenotipo (expresividad variable)^{6,39,40}. sí, las variantes patogénicas bialélicas en *MUTYH* predisponen a CCR no asociado a poliposis hasta en el 20% de los casos⁴¹ y se dispone de menos evidencia en cuanto al fenotipo de las variantes patogénicas en *POLE* y *POLD1*⁴². También facilita la detección de otras formas de cáncer hereditario de alta penetrancia no sospechadas por criterios clínicos. Los estudios que han analizado paneles de genes en pacientes con CCR demuestran de forma consistente que en >BER1% de los casos se detectan variantes patogénicas constitucionales en genes como *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CDKN2A* o *TP53*, en los que la accionabilidad clínica ha sido demostrada (su detección se acompaña de medidas preventivas o terapéuticas específicas)^{6,7,39,43}.

Dada la complejidad del algoritmo diagnóstico del síndrome de Lynch y la necesidad de realizar estudios somáticos (*BRAF*, metilación del ADN, secuenciación de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) y constitucionales (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MUTYH*, *POLE*, *POLD1*), se ha planteado la posibilidad de realizar un estudio de secuenciación en tumor de los genes reparadores del ADN inicial como estrategia de cribado, o incluso un estudio pareado simultáneo mediante secuenciación constitucional y somática en todos los casos de CCR⁹. La secuenciación del tumor permite identificar aquellos pacientes con síndrome de Lynch con una sensibilidad de 100% (IC 95%: 93,8-100%) y especificidad de 95,3% (IC 95%: 92,6-97,2%)⁹. Esta estrategia tendría la ventaja adicional de poder disponer de datos de secuenciación del tumor para personalizar terapias oncológicas. Sin embargo, el rendimiento y coste-efectividad de las estrategias de secuenciación universal todavía están por definir³⁸.

Escenarios clínicos en los que se recomienda el uso de paneles de genes en el CCR no polipósico

- Se recomienda el cribado universal de síndrome de Lynch mediante IMS y/o IHQ de proteínas reparadoras del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) en todos los CCR. En CCR con pérdida de expresión de *MLH1* y *PMS2* se recomienda realizar en el tumor estudio de metilación de *MLH1* y/o de la mutación p.V600E del gen *BRAF*.

Calidad de la evidencia moderada, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda el uso de paneles de genes en:
 - CCR con alteración del sistema de reparación de ADN (IMS o pérdida de expresión de proteínas *MMR*), excluida la metilación del promotor de *MLH1* y/o la mutación p.V600E del gen *BRAF*.
 - CCR, independientemente del resultado del estudio del sistema de reparación del ADN, diagnosticado en paciente con $\leq$ BER50 años o que pertenece a una familia que cumple los criterios de Ámsterdam.
 - CCR y criterios clínicos de sospecha de CMMRD.
 - *Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.*
- Se recomienda secuenciar los genes reparadores del ADN en el tumor en pacientes con CCR con alteración del sistema reparador del ADN no asociado a metilación del promotor de *MLH1* sin variantes patogénicas constitucionales en los genes del sistema *MMR*.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

Genes a incluir en el panel de CCR no asociado a poliposis
Se consideran genes relevantes para la evaluación genética del CCR hereditario los siguientes (tabla 3):

- Genes del sistema *MMR* responsables del síndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), incluyendo las deleciones en el extremo 3.' de *EPCAM* (exones 8-9) que inducen el silenciamiento del gen contiguo *MSH2*. El análisis debe incluir el estudio de variantes puntuales y grandes reordenamientos. Debido a la presencia de pseudogenes altamente homólogos, el análisis del gen *PMS2* se realizará si existe pérdida de expresión exclusiva de *PMS2* en el tumor o en todos los casos de CCR, si se dispone de una técnica que haya demostrado validez analítica.
- El gen *MUTYH*, para el que variantes patogénicas constitucionales bialélicas se han asociado a tumores con variantes patogénicas somáticas en genes *MMR*^{25,26}. El análisis debe incluir el estudio de variantes puntuales y grandes reordenamientos.
- Los genes *POLE* y *POLD1*, también asociados a variantes patogénicas somáticas en *MMR*. El análisis debe incluir el estudio de variantes puntuales en el dominio exonucleasa^{27,28}.
- Además, se recomienda incluir el análisis de los genes *BRCA1* y *BRCA2* como cribado oportunista⁴⁴ y *TP53* en casos con CCR a edad joven (<50 años) o criterios de Chompret^{45,46}.
- Asimismo, se define un grupo adicional de genes que representan una fracción global menor de CCR incidente pero que, no obstante, se asocian a un elevado riesgo de cáncer en los portadores:
 - *APC*, asociado a poliposis adenomatosa familiar. La variante p.I1307K está asociada a un incremento de riesgo

Tabla 3 Características principales de los genes relevantes para la evaluación genética del CCR hereditario

Gen	Síndrome asociado	Prevalencia en población general	Prevalencia en población con CCR	Manifestaciones clínicas
<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> ^a <i>EPCAM</i> (deleción exones 8-9)	Síndrome de Lynch ^{10,11,128}	1/279	2,8-3,1%	Cáncer colorrectal, endometrio, gástrico, ovario, vías urinarias y biliares, entre otros
<i>MUTYH</i> (bialélico)	Poliposis asociada a <i>MUTYH</i> ^{25,26,128}	1/45 (monoalélico); 1/8.073 (bialélico)	0,3-1,5% bialélico (1-3% en tumores con deficiencia MMR sin variantes patogénicas constitucionales en MMR)	Poliposis atenuada o clásica, CCR sin poliposis
<i>POLE</i> (dominio exonucleasa, exones 7-14)	Poliposis asociada a la corrección de errores de la polimerasa ^{27,28,42}	No analizado	0,3-0,7%	Poliposis atenuada, CCR, cáncer de mama, endometrio
<i>POLD1</i> (dominio exonucleasa, exones 5-13)				
<i>TP53</i> ^b	Síndrome de cáncer hereditario asociado a <i>TP53</i> ^{6,7,43,45,46}	1/5.000 a 1/20.000	< 0,5%	Sarcoma de partes blandas, cáncer de mama, cerebro, adrenocortical

CCR: cáncer colorrectal.

^a El análisis de *PMS2* se realizará si existe pérdida de expresión exclusiva de *PMS2* en el tumor, o en todos los casos de CCR, siempre que se disponga de una técnica que haya demostrado validez analítica.^b Análisis de *TP53* si se cumplen los criterios de Chompret o CCR < 50 años.

de CCR no asociado a poliposis en individuos con ascendencia Ashkenazi, donde es especialmente prevalente⁴⁷.

- *BMPR1A* y *SMAD4*, asociados a síndrome de poliposis juvenil, caracterizados por el desarrollo de pólipos hamartomatosos⁴⁸. Se han reportado algunos casos de pacientes con CCR en ausencia de pólipos juveniles⁴⁹.
- *PTEN*, asociado a síndrome de Cowden, caracterizado por el desarrollo de poliposis con múltiples histologías y mayor riesgo de CCR entre otros tumores⁵⁰.
- *STK11*, asociado a síndrome de Peutz-Jeghers, que causa poliposis hamartomatosa y predisposición a varios tipos de tumores, entre ellos el CCR⁵¹.

Recomendación:

Se recomienda incluir en el panel de genes de CCR hereditario no asociado a poliposis el análisis de los siguientes genes: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* (deleción E8-9), *MUTYH*, *POLE*^a, *POLD1*^a, *APC*, *BMPR1A*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *BRCA1*, *BRCA2* y *TP53*.

^a Dominio exonucleasa.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

2. Uso de paneles de genes en las poliposis gastrointestinal

Introducción y revisión de la evidencia

Los síndromes de poliposis hereditaria se caracterizan por ser genética y clínicamente heterogéneos, con

características clínicas que a menudo solapan en uno o más de los distintos síndromes. La identificación de la causa genética es fundamental para el pronóstico y seguimiento de los individuos afectados y portadores. Existen diferentes guías que establecen los criterios o indicaciones de estudio genético, según la histología y el número de pólipos, junto con otros factores. Estas indicaciones se basan en estudios retrospectivos o transversales, así como en opiniones de expertos⁵²⁻⁵⁵. Las poliposis colorrectales se clasifican, según el tipo histológico predominante, en poliposis adenomatosas, síndrome de poliposis serrada y poliposis hamartomatosas (histología predominante en > 50% de los pólipos). Las recomendaciones generales y un resumen de estas pueden verse en la [tabla 4](#).

Síndromes de poliposis adenomatosa hereditaria

Poliposis adenomatosa familiar (PAF, OMIM#175100): Se trata de la poliposis hereditaria más frecuente. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante y está causada por variantes constitucionales patogénicas en el gen *APC* (gen supresor tumoral que codifica una proteína que actúa como regulador negativo de la vía de transducción de señales Wnt. La gran mayoría de las variantes descritas en *APC* son de tipo truncante (*frameshift* o *stopgain*; 80-90%), o grandes deleciones (variantes de número de copia (CNV) que incluyen uno o más exones del gen (8-12%). El riesgo que tiene un individuo portador de transmitir la variante causal de *APC* a la descendencia es del 50%, y como es un síndrome de alta penetrancia, prácticamente el 100% de los individuos portadores tendrán alto riesgo a desarrollar PAF a lo largo de la vida.

Tabla 4 Síndromes polipósicos asociados a cáncer colorrectal

Síndrome (prevalencia estimada)	OMIM	GEN	Manifestaciones clínicas
Poliposis adenomatosa	Poliposis adenomatosa familiar asociada a APC (PAF) (1:11.300-1:37.600)	#175100	APC – Manifestaciones colónicas: PAF clásica (≥ 100 pólipos adenomatosos) o PAF atenuada (10-99 pólipos adenomatosos) – Manifestaciones extracolónicas: pólipos de glándulas fúndicas, adenomas gástricos y duodenales, osteomas, anomalías dentales, HCEPR, tumores de tiroides, tumores adrenales, tumores glándulas sebáceas, quistes epidermoides – Tumores malignos: adenocarcinoma gástrico ($< 1\%$), adenocarcinoma duodenal (4-12%), adenocarcinoma de páncreas (1%), carcinoma de tiroides tipo papilar variante cribiforme-morular (1-12%), meduloblastoma ($< 1\%$), hepatoblastoma 0-7 años (1,6%)
	Adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal en estómago (AGPPE)		Promotor 1B de APC – Ningún o pocos adenomas de colon – > 100 pólipos de glándulas fúndicas gástricas (excluida poliposis colorrectal)
	Poliposis adenomatosa asociada a <i>MUTYH</i> (PAM) (1:20.000- 1:60.000)	#608456	<i>MUTYH</i> – Manifestaciones colónicas: PAF clásica (≥ 100 pólipos adenomatosos) o atenuada (10-100 pólipos adenomatosos) – Manifestaciones extracolónicas: similares a las de la PAF – Tumores malignos, carcinomas: duodenal (4%), ovario, vejiga, mama, endometrio
	Poliposis adenomatosa asociada a polimerasas correctoras de pruebas de los errores de la replicación (PPAP)	#612591 #615083	<i>POLD1</i> <i>POLE</i> – Manifestaciones colónicas: múltiples adenomas (5-20 adenomas) y poliposis atenuada (20-99 adenomas), CCR en el 60-64%, antes de los 50 años – <i>POLD1</i>: cáncer de endometrio (57%), cáncer de mama (14%). <i>POLE</i>: adenomas duodenales (57%), cáncer de endometrio, uréter, ovario, páncreas, intestino delgado
	Poliposis asociadas a <i>NTHL1</i>	#616415	<i>NTHL1</i> – Herencia autosómica recesiva – Manifestaciones colónicas: Poliposis atenuada o múltiples adenomas, CCR – Manifestaciones extracolónicas: Múltiples tumores (mama, cerebro y otros)
	Poliposis asociadas a <i>MSH3</i>	#617100	<i>MSH3</i> – Herencia autosómica recesiva. – Múltiples adenomas y tumores primarios
Deficiencia Constitucional de Reparación de Errores de Apareamiento (CMMRD) (1:1.000.000)		#276300	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> Bialélicas – Herencia autosómica recesiva – Poliposis adenomatosa – Otros cánceres a edad pediátrica: neoplasias hematológicas, tumores SNC y CCR

Tabla 4 (continuación)

Síndrome (prevalencia estimada)	OMIM	GEN	Manifestaciones clínicas
Poliposis hamartomatosas	Síndrome Peutz-Jeghers (1:250.000)	#175200	STK11 (90%) – Consenso europeo: • Dos o más pólipos tipo Peutz-Jeghers confirmados histológicamente • Cualquier número de pólipos tipo Peutz-Jeghers detectados en un individuo con historia familiar de síndrome PJ en familiar de primer grado • Pigmentación mucocutánea en individuo con historia familiar del síndrome en familiar cercano • Cualquier número de pólipos tipo Peutz-Jeghers detectados en un individuo con pigmentación mucocutánea
	S. Poliposis Juvenil (> 1:100.000)	#174900	SMD4 BMPR1A (50-60%) – Probando con > 5 pólipos juveniles en colon y recto; múltiples pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal; cualquier número de pólipos juveniles e historia familiar de poliposis juvenil – Cáncer gastrointestinal (9-50%, principalmente colorrectal)
	Síndrome de tumores hamartomatosos asociados a <i>PTEN</i> (STHP) (1:200.000)	#158350 #158350 #605309	PTEN – <i>PTEN</i>: macrocefalia, patrón herencia autosómica dominante, enfermedad de tiroides, varios tipos de cáncer, hamartomas, anomalías cutáneas – CCR: 9-16% riesgo (edad temprana). – Para remitir a la unidad de consejo genético para valoración mediante Cleveland Clinic Score ≥ 3 http://www.lerner.ccf.org/gmi/ccscore/
Poliposis serrada	Síndrome de Poliposis Serrada. (SPS)	#617108	Casos aislados con variantes patogénicas – Definido por la OMS 2019: • Criterio 1: ≥ 5 pólipos serrados proximales a recto, todos de tamaño ≥ 5 mm, siendo 2 ≥ 10 mm • Criterio 2: > 20 pólipos serrados de cualquier tamaño a lo largo del intestino grueso, ≥ 5 proximales a el recto – Se considera número acumulado a lo largo de sucesivas colonoscopias de vigilancia
Poliposis mixtas	#601228 #610069	<i>GREM1</i> <i>BMPR1A</i>	Múltiples tipos de pólipos colorrectales incluyendo juveniles y adenomatosos, CCR

CCR: cáncer colorrectal; HCEPR hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.

Fuente: adaptado de Guillén-Ponce C et al.⁵³.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con poliposis adenomatosa no presentan historia familiar de poliposis. Si estos pacientes son portadores de una variante constitucional en *APC*, esta pudo haber surgido 'de novo' en el paciente, o heredarse de un progenitor con mosaicismo

germinal. En caso de no identificarse ninguna alteración genética patogénica constitucional en estos pacientes debe contemplarse la posibilidad de que exista un mosaicismo somático. En estos casos, el riesgo de transmisión de la variante a la descendencia va a depender de si el mosai-

cismo afecta a las células germinales o está confinado en el colon (ver mosaicismos).

Poliposis asociada a *MUTYH* (PAM, OMIM#604933): Síndrome de herencia autosómica recesiva causado por variantes patogénicas bialélicas (homocigotas o heterocigotas compuestas) en el gen *MUTYH*. Este gen codifica una ADN-glicosilasa que participa en la reparación del daño oxidativo en el ADN (ruta de reparación por escisión de bases-BER). En población europea las dos variantes patogénicas recurrentes, c.536A>G, p.(Tyr179Cys) y c.1187G>A, p.(Gly396Asp) según NM_001128425.1, también denominadas c.452A>G, p.(Tyr151Cys) y c.1103G>A, p.(Gly368Asp) según NM_001048174.2 -MANE Select-, explicarían aproximadamente el 80% de las PAM. En *MUTYH* las variantes patogénicas descritas son mayoritariamente de tipo *missense* y alguna *frameshift* y, aunque las CNVs no son frecuentes, se ha descrito una gran delección que incluye los exones 4 al 16 en población española, francesa y brasileña⁵⁶. Los individuos portadores monoalélicos (heterocigotos) de variantes patogénicas en *MUTYH* presentan un riesgo moderado de desarrollar CCR, especialmente aquellos con un familiar de primer grado con CCR⁵⁷. Se calcula que el 1% de la población europea son portadores monoalélicos de una de las 2 variantes recurrentes (bien de la p.Tyr179Cys o de la p.Gly396Asp)^{8,58}.

Poliposis asociada a polimerasas correctoras de pruebas (PPAP; OMIM#612591; #615083): Síndrome de herencia autosómica dominante causado por variantes constitucionales patogénicas localizadas en el dominio exonucleasa de la polimerasa épsilon (*POLE*) y delta (*POLD*). Las variantes descritas son de tipo *missense* y se localizan en las regiones exónicas de *POLD1* y *POLE* correspondientes a los dominios exonucleasa de las polimerasas. Los dominios exonucleasa les confieren a las polimerasas su capacidad correctora de pruebas (*proofreading*) para el mantenimiento de la fidelidad durante la replicación del ADN. Los individuos portadores pueden presentar poliposis clásica o atenuada, CCR y otros tumores hipermutados, generalmente con estabilidad de microsatélites (fenotipos *proficient mismatch repair* [pMMR]), como en el endometrio, aunque también se han descrito tumores inestables⁵⁹.

Poliposis adenomatosa asociada a *NTHL1* (PAN; OMIM#616415): Las variantes bialélicas patogénicas en *NTHL1* son responsables de esta poliposis que se hereda de forma autosómica recesiva. *NTHL1* codifica un ADN glicosilasa que participa en la ruta *base-excision repair* (VER), junto con *MUTYH*, en la reparación del ADN con daño oxidativo. Se ha descrito que las variantes bialélicas en este gen no solo incrementan el riesgo de poliposis y CCR, sino también de cáncer de mama^{60,61}. A diferencia de *MUTYH*, los portadores monoalélicos de variantes patogénicas en *NTHL1* no presentan un riesgo incrementado respecto a la población general de desarrollar tumores colorrectales u otros cánceres⁶².

Otros genes asociados a poliposis adenomatosas: Se han identificado variantes bialélicas en el gen *MSH3*, reparador de errores de apareamiento del ADN (*MMR*), en familias con poliposis y patrón de herencia autosómico recesivo. Como se ha mencionado previamente, las variantes bialélicas en los otros genes *MMR* son responsables del síndrome de CMMRD, que puede presentarse como múltiples pólipos, solapando con el fenotipo de otras poliposis con debut a edad joven¹².

Recientemente, se han identificado variantes bialélicas de pérdida de función en el gen *MBD4*, responsables de un síndrome recesivo caracterizado por múltiples adenomas colorrectales y neoplasias extracolónicas, como melanoma uveal y leucemias. *MBD4* codifica una ADN-glicosilasa que forma parte del sistema de reparación BER⁶³. El gen *AXIN2* es responsable del síndrome de oligodoncia y CCR (OMIM# 604025, 608615), y la proteína que codifica participa en la degradación de la β -catenina en la ruta canónica de señalización Wnt.

Factores que predicen una causa hereditaria en pacientes con múltiples adenomas

En las poliposis adenomatosas se reconocen dos formas clínicas en función del número de adenomas colorrectales acumulados en una o varias colonoscopias: la forma clásica (≥ 100 adenomas) y la atenuada (< 100)^{7,8}. La probabilidad de encontrar una variante patogénica constitucional responsable del fenotipo se asocia al número de adenomas, la edad al diagnóstico y los antecedentes personales y/o familiares de CCR o de manifestaciones extracolónicas. En relación al número de adenomas, es habitual detectar la variante genética responsable del fenotipo en las formas clásicas (≥ 100 adenomas)⁶⁴, mientras que solo en el 13-18% de los pacientes con 20-99 adenomas se detectan variantes patogénicas en alguno de los 2 genes más frecuentes (*APC/MUTYH*) y no llega al 5% en pacientes con < 20 adenomas^{65,66}. Por otro lado, el incremento en la edad de diagnóstico de la poliposis disminuye significativamente la probabilidad de detectar una variante genética responsable. En base al estudio de Stanich et al.⁶⁵, con más de 3.000 individuos en la cohorte de múltiples adenomas, si se estableciera una probabilidad pre-test del 5% para detección de una causa hereditaria, estaría indicado el estudio genético con panel de genes en individuos con ≥ 10 adenomas antes de los 40 años o ≥ 20 adenomas antes de los 70.

Poliposis hamartomatosas

Se caracterizan por la presencia de pólipos gastrointestinales de tipo hamartomatoso y manifestaciones extracolónicas (como cáncer de mama, páncreas, gástrico, etc.). Son síndromes raros de herencia autosómica dominante e incluyen:

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ, OMIM#175200) causado por variantes patogénicas en *STK11*, que codifica una quinasa que forma parte de la ruta mTOR. Este síndrome se caracteriza por la presencia de manchas mucocutáneas hiperpigmentadas, poliposis gastrointestinal y alto riesgo de CG, pancreático, de intestino delgado, mama, cérvix, útero, ovario, testículo y pulmón⁵¹. Las variantes constitucionales patogénicas se identifican en casi el 90% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos, y son principalmente de tipo truncante.

Síndrome de la poliposis juvenil (PJ, OMIM#174900) causada por variantes patogénicas en *BMPR1A* y *SMAD4*. Estos 2 genes codifican proteínas que participan en la ruta de señalización TGF- β /proteína morfogenética del hueso (BMP), que controla el crecimiento de las células epiteliales del colon, además de modular procesos de diferenciación, proliferación o adhesión celular. *BMPR1A* es un receptor de membrana celular mientras que *SMAD4* es un mediador intracelular de la ruta TGF- β . En el 50-70% de los individuos afectados se identifican variantes patogénicas en

BMPR1A o en *SMAD4*. Los individuos portadores tienen alto riesgo de desarrollar cánceres gastrointestinales⁵¹. Los portadores de variantes patogénicas en *SMAD4* presentan también riesgo de desarrollar telangiectasia hemorrágica hereditaria. Aunque se han descrito variantes patogénicas en el gen *ENG*, implicado también en la ruta TGF- β , su papel como responsable de Poliposis Juvenil no está bien definido y está recogido como gen de evidencia limitada en ClinGen (ClinGen: Hereditary Cancer Expert Panel: <https://search.clinicalgenome.org/kb/genes/HGNC:3349>).

Síndrome de tumores hamartomatosos asociado a PTEN (*PTEN- hamartoma tumor syndrome*; *STHP*) (OMIM#158350, 158350, 60530) incluye varias entidades clínicas causadas por variantes patogénicas constitucionales en *PTEN*: síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y síndromes Proteus y Proteus-like. Este gen supresor de tumores codifica una fosfatasa que participa en la ruta PI3K/AKT/mTOR. Además de CCR, los individuos portadores tienen alto riesgo de presentar tumores benignos y/o malignos del tracto gastrointestinal, tiroides, mama, endometrio y sistema nervioso central, así como lesiones mucocutáneas, características que ayudan al diagnóstico⁵¹.

Poliposis mixtas: Son situaciones poco frecuentes que se caracterizan por presentar múltiples pólipos de diferente histología (adenomas, serrados, hamartomas) que se asocian a un incremento del riesgo de desarrollar CCR. En la mayoría no se identifica la causa genética, pero se han identificado familias con una duplicación *upstream* en *GREM1* que incluye la región 3.' de *SCG5*, o en algunos casos con variantes patogénicas en *BMPR1A*^{8,67,68}.

Síndrome de poliposis serrada (SPS): Se define de forma arbitraria por la OMS en base al número, tamaño y localización de los pólipos en el colon y recto. Los criterios diagnósticos vigentes son: 1) ≥ 5 pólipos serrados proximales al recto, todos ellos ≥ 5 mm, con al menos 2 de ellos > 10 mm; 2) > 20 pólipos serrados de cualquier tamaño, ≥ 5 proximales al recto⁸. Se han reportado variantes constitucionales patogénicas en el gen supresor tumoral *RNF43* en el 2% de pacientes con SPS. Aunque en algunos individuos que cumplen criterios clínicos de SPS se han identificado variantes patogénicas en *MUTYH*, genes *MMR*, *PTEN*, *GREM1* o *NTHL1*, los resultados del análisis genético son, por lo general, no informativos^{8,67}.

Escenarios clínicos en los que se recomienda el uso de paneles de genes en las poliposis gastrointestinales

- Se recomienda la realización de panel de genes en los pacientes con múltiples adenomas colorrectales que cumplan las siguientes características:
 - ≥ 20 adenomas a cualquier edad
 - ≥ 10 adenomas antes de los 40 años, asociado a CCR o con alguna de las manifestaciones clínicas asociadas a la PAF
 - ≥ 10 adenomas y familiar de primer grado con > 10 pólipos, CCR o con alguna de las manifestaciones extra-colónicas asociadas a la PAF

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda estudio mediante panel de genes en los pacientes con sospecha clínica o fenotípica de poliposis hamartomatosa. Ante una sospecha concreta, se puede centrar el estudio en los genes relacionados.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor

- No se recomienda la realización de panel de genes en los pacientes con adenomas duodenales aislados, no asociados a poliposis colorrectal.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte en contra

- En los pacientes con síndrome de poliposis serrada, se sugiere realizar estudio mediante paneles de genes en pacientes diagnosticados antes de los 50 años o con al menos un familiar de primer grado con poliposis serrada.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor

Genes a incluir en un panel de poliposis hereditaria

Resumen de la evidencia.

- Se recomienda el uso de paneles de genes que incluyan todos los genes con suficiente evidencia científica de asociación a síndromes de poliposis hereditaria⁶⁹. Los genes que se han descrito anteriormente son, en su mayoría, genes con suficiente evidencia científica incluidos en ClinGen (<https://search.clinicalgenome.org>) y Genomics England Panel App (<https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels>). Para algunos existen discrepancias como la duplicación *upstream* de *GREM1*, con evidencia definitiva para poliposis mixta en ClinGen, pero moderada en PanelApp y *MBD4* con evidencia moderada en PanelApp, pero todavía en revisión por panel de expertos en ClinGen, debido a su reciente descubrimiento, pero que apunta evidencias para ser considerado gen de interés. Por su parte, *MSH3* y *AXIN2* están recogidos actualmente como genes de evidencia moderada para poliposis y CCR tanto en ClinGen como en PanelApp.

Recomendaciones

- Se recomienda un panel de genes de poliposis hereditaria que incluya, al menos, todos los genes con fuerte evidencia de asociación: *APC*, *AXIN2*^a, *BMPR1A*, *EPCAM* (deleción *E8-E9*), *GREM1* (duplicación *upstream*), *MBD4*^a, *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*^a, *MSH6*, *MUTYH*, *NTHL1*, *PMS2*, *POLD1*^b, *POLE*^b, *PTEN*, *RNF43*, *SMAD4*, *STK11*. Además, se recomienda incluir el análisis de los genes *BRCA1* y *BRCA2* como cribado oportunista.

- a. La evidencia científica es moderada, por lo que no se consideran estrictamente necesarios para el diagnóstico. Su inclusión podría ayudar a aportar nuevas evidencias.
- b. Dominio exonucleasa.

En los pacientes con poliposis hamartomatosa, el análisis genético se debe focalizar en los genes asociados a dichos síndromes.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor

3. Uso de paneles de genes en cáncer gástrico

Introducción y revisión de la evidencia

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más frecuente en el mundo y una de las principales causas de muerte oncológica. En España, la incidencia es de 7,8 casos por 100.000 habitantes, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres⁷⁰. A nivel histológico, se clasifica principalmente en adenocarcinoma tipo intestinal y difuso. El CG intestinal se asocia más a factores ambientales y edad avanzada, mientras que el CG difuso ocurre en personas más jóvenes y se caracteriza por un infiltrado multifocal con células en anillo de sello. La etiología del CG es multifactorial, entre los agentes ambientales principales se encuentran la infección por *Helicobacter pylori*, la dieta y el tabaco. Si bien la mayoría de los CGs son esporádicos, se observa una agregación familiar en aproximadamente el 10% de casos. El CG hereditario, es decir, en contexto de una variante constitucional asociada, representa un 1-5% de todos los CGs⁷⁰. Entre las características familiares que sugieren una predisposición hereditaria se incluyen el presentar varios familiares afectados, un patrón de herencia autosómico dominante, afectación a edades tempranas y la asociación a otras neoplasias extragástricas.

En base a la historia familiar y personal, así como el tipo histológico del tumor (difuso o intestinal), se valorará si el paciente cumple criterios clínicos diagnósticos de alguna situación con base hereditaria asociada a un mayor riesgo de CG. En caso afirmativo, se realizará el estudio genético constitucional correspondiente. Un estudio reciente⁷¹, demostró una rentabilidad diagnóstica de 43,7% para detección de un síndrome hereditario en pacientes con CG que cumplieran criterios clínicos sugestivos de un síndrome hereditario.

Agregación familiar de cáncer gástrico: existen principalmente tres situaciones con agregación de CG. Cada una de estas entidades tiene unos criterios diagnósticos específicos.

- **Cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH)**⁷²⁻⁷⁵: El CGDH representa el 1-3% de todos los CGs. Es una entidad con herencia autosómica dominante, asociada a variantes patogénicas constitucionales en el gen *CDH1* y, menos frecuentemente, en *CTNNA1*. Para evaluar de forma correcta que una familia cumpla los criterios de CGDH es esencial el informe de anatomía patológica, preferiblemente valorado por un patólogo experto en CG. Los casos confirmados de CG de tipo intestinal no forman parte del CGDH, por ello, en estas familias no estaría indicado realizar análisis genético constitucional. Los criterios diagnósticos de sospecha y que indican la realización de estudio genético, de acuerdo a las recomendaciones del *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC) del 2020⁷⁵, se incluyen en la [tabla 5](#). La rentabilidad diagnóstica del estudio genético es del 30% para *CDH1* y del 1-2% para *CTNNA1*, considerando los casos que cumplen criterios de CGDH.

El labio leporino y el paladar hendido son malformaciones congénitas de causa genética en el 30% de los sujetos con implicación de diferentes genes en la etapa del desarrollo orofacial entre ellos *CDH1*. Las series de casos publicados de CGDH son pequeñas y con una gran

variabilidad fenotípica. Específicamente en lo referente al labio leporino, existen dos estudios que describen un 7% de sujetos con labio leporino en portadores de mutación *CDH1* en línea constitucional en 2 familias holandesas y un 6% en otras 2 familias francesas. En base a esto, se concluye que, en familias con sospecha de CG difuso, se deben buscar de forma rigurosa y sistemática antecedentes personales y familiares de labio leporino^{76,77}. Por tanto, además del CG difuso y el cáncer de mama lobulillar, malformaciones congénitas en recién nacidos como labio leporino/paladar hendido pueden hacer sospechar un síndrome de CGDH de cara a evaluar un estudio genético.

- **Adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal en estómago (AGPPE)**^{78,79}: Es un síndrome recientemente descrito de poliposis gástrica proximal con un riesgo elevado de CG tipo intestinal. La primera familia fue identificada en Australia y, posteriormente, se han identificado otras familias en EE. UU. y Canadá. Los pacientes presentan típicamente poliposis de glándulas fúndicas con áreas de displasia o adenocarcinoma gástrico tipo intestinal restringido al estómago proximal y sin evidencia de poliposis duodenal ni colónica. La edad de presentación del CG es variable, con una media de 50 años (se han identificado casos desde los 23 hasta los 75 años) y con un efecto de anticipación⁷⁸. Este síndrome tiene una herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta y se ha asociado a variantes patogénicas puntuales en el promotor 1B del gen *APC* (se considera una variante de la PAF)⁷⁹. Los criterios clínicos se enumeran en la [tabla 5](#). Se debe distinguir de otros síndromes hereditarios como la PAF clásica o atenuada, la PAM y el síndrome de Peutz-Jeghers. El uso de inhibidores de la bomba de protones también forma parte del diagnóstico diferencial, por lo cual, para hacer el diagnóstico de AGPPE, se debe excluir el uso de estos y repetir la endoscopia tras suspender este tratamiento.
- **Cáncer gástrico familiar (CGF)**^{54,80-82}: Esta entidad hace referencia a familias con agregación de CG de histología intestinal sin causa genética constitucional asociada. En países con alta incidencia de CG, los criterios diagnósticos para CGF son análogos a los criterios de Ámsterdam para el síndrome de Lynch. Sin embargo, en países de baja incidencia de CG, como es España, los criterios clínicos son menos estrictos ([tabla 5](#)). La causa genética subyacente se desconoce y no hay consenso sobre la rentabilidad diagnóstica del estudio genético constitucional. De hecho, estudios recientes plantean la posibilidad de una causa poligénica. Se estima que los familiares de primer grado de los pacientes con CG tienen un riesgo de presentar esta neoplasia incrementado 2-3 veces en comparación con la población general. Este riesgo aumenta en base al número de familiares afectados, pudiendo ser de hasta 10 veces más si se tienen 2 o más familiares de primer grado afectados. La edad media de presentación es de 72 años^{70,80}.

Cáncer gástrico y antecedente personal de otros tumores (mama, ovario, colon, endometrio): el CG puede estar presente en diferentes síndromes hereditarios con predisposición a desarrollar tumores en múltiples ubicaciones: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios (SCMOH),

Tabla 5 Síndromes de agregación familiar de cáncer gástrico: criterios diagnósticos

Agregación	Criterios clínicos de sospecha
Cáncer gástrico hereditario difuso (CGDH) ⁷⁵	– Criterio familiar • Familia con ≥ 2 CG (1.º o 2.º grado), cualquier edad, al menos 1 CGD confirmado • Al menos un familiar con CGD a cualquier edad, y uno con cáncer de mama lobulillar ≤ 70 años • 2 casos de cáncer de mama lobulillar ≤ 50 años – Criterio personal • CGD < 50 años • CGD a cualquier edad en individuo de etnia maorí • CGD e historia personal o familiar de labio leporino • Antecedente personal de CGD y cáncer de mama lobulillar, ambos ≤ 70 años • Ca mama lobulillar bilateral ≤ 70 años • Carcinoma <i>in situ</i> gástrico con células en anillo de sello y/o extensión pagetoide de células en anillo de sello en individuos < 50 años
Adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal en estómago (AGPPE)	– Poliposis gástrica de cuerpo o fundus sin evidencia de poliposis colorrectal o duodenal y, – 100 pólipos tapizando el estómago proximal en el caso índice o > 30 pólipos en un FPG de un paciente con AGPPE y, – Predominio de pólipos fúndicos, algunos con displasia y, – Un familiar con pólipos fúndicos displásicos o CG, y – Patrón autosómico dominante
Cáncer gástrico familiar	– 3 FPG o FSG con CG, con independencia de la edad, o – 2 FPG o FSG con CG, al menos uno afecto antes de los 50 años

Tabla 6 Riesgo acumulado de cáncer gástrico en los diferentes síndromes hereditarios asociados

Síndrome	Gen	Riesgo acumulado
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	30%
Síndrome de Lynch	<i>MLH1/MSH2/MSH6/PMS2</i>	11-19%
PAF	<i>APC</i>	0,5-2%
SCMOH	<i>BRCA1/BRCA2/PALB2/ATM</i>	2-5%
Síndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	2-3%
PAM	<i>MUTYH</i>	Bajo, no estimado
Poliposis juvenil	<i>SMAD4/BMPR1A/ENG</i>	21%
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	Bajo, no estimado

PAF: poliposis adenomatosa familiar; PAM: poliposis adenomatosa asociada a *MUTYH*; SCMOH: síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios.

Fuente: adaptado de Setia et al.⁸⁸.

síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Lynch, PAF, PAM, PJ, SPJ o STHP^{72,83–85}. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar CG en estos síndromes es muy variable, pudiendo ser elevado en PJ, SPJ (10-30%)^{86,87} y probablemente poco frecuente en PAF, LF, PAM, STHP y SCMOH, dependiendo de factores ambientales y geográficos⁸⁸ (tabla 6). Debemos sospechar alguno de estos síndromes en pacientes con CG, sea de histología intestinal o difusa, que presentan otros tumores asociados. Existe gran variabilidad en la expresión y, debido al solapamiento fenotípico, actualmente la mejor forma de abordar el CG asociado a otros tumores es mediante el uso de paneles de genes, incluyendo genes responsables del síndrome que se sospeche. En una revisión encontraron, en 71 familias estudiadas con criterios de CGHD y CG familiar, 28 variantes patogénicas en 16 genes, siendo las más frecuentes en *PALB2* y *BRCA2*. Solo 5 probandos de estas familias con CG presentaban otro tumor, siendo el más frecuente el cáncer

de mama⁸⁹. Hall et al. analizaron el espectro de neoplasias en portadores de variantes patogénicas en *ATM* ($n = 4.607$), encontrando un riesgo moderado-alto de CG (OR: 2,97; IC 95%: 1,66-5,31)⁹⁰.

Cáncer gástrico de aparición precoz: la edad media al diagnóstico del CG es de 60 años, tan solo un 7% ocurren antes de los 50 años y un 2% antes de los 40 años^{71,91}. Sin embargo, aunque la incidencia de CG está disminuyendo a nivel mundial, el CG de aparición precoz aumenta. De hecho, en EE. UU., un estudio reciente demostró que hoy el CG de aparición precoz representa hasta el 30% de todos los CG. La definición de CG de aparición temprana varía según los estudios, pero una de las definiciones más aceptadas incluye a aquellos diagnosticados a los 50 años o antes.

El CG de aparición precoz se ha asociado con algunas alteraciones clínicas y patológicas, como predominio de histología difusa (en torno al 70-75% de los casos, según

estudios recientes) y asociación infrecuente con metaplasia intestinal, más frecuentemente estadio avanzado al diagnóstico y, por tanto, alta mortalidad^{71,92}. Con respecto a la edad al diagnóstico del CG para indicar un estudio genético, en el CG de histología difusa está bien establecido en todos los menores de 50 años, independientemente de cualquier otro factor asociado, siendo uno de los criterios del CGDH en contexto de variante patogénica de *CDH1* y *CTNNA1*^{83,92,93}.

Con respecto al CG de tipo intestinal, no hay evidencia que respalde un punto de corte para realizar estudio genético y en la mayoría de los síndromes hereditarios asociados, el CG se presenta en mayores de 50 años. Un estudio reciente evaluó la rentabilidad diagnóstica del estudio genético en pacientes jóvenes con CG, evidenciando que solo el 15% de los que presentaban una variante patogénica constitucional tenían antecedentes familiares de CG, pero que la agregación familiar de otros tumores asociados a estos síndromes hereditarios era frecuente⁹¹. Así, los criterios más determinantes para identificar un síndrome hereditario asociado eran la edad de diagnóstico antes de los 40 años y la historia personal o familiar de otra neoplasia asociada a dicho síndrome hereditario^{71,72}.

Escenarios clínicos en los que se recomienda el uso de paneles de genes en el cáncer gástrico

- En individuos con agregación familiar de CG, se recomienda realizar estudio genético constitucional si se cumple criterio de CGDH o AGPPE.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- No se recomienda realizar estudio genético constitucional en familias que cumplen criterios de CGF, fuera de estudios de investigación.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

- Se recomienda estudio constitucional en pacientes con CG y:
 - Poliposis gastrointestinal.
 - Neoplasia del espectro del síndrome de Lynch: colon, endometrio, ovario, páncreas, urotelio, intestino delgado, adenoma sebáceo, tumor del SNC.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En pacientes con CG y antecedente personal o familiar de cáncer de mama y/u ovario, se recomienda analizar los genes asociados a SCMOH solo cuando se cumplen los criterios que definen dicho síndrome.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se recomienda realizar estudio genético constitucional en pacientes de ≤ 40 años con CG intestinal o de ≤ 50 años con CG difuso.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En las familias con CG difuso se recomienda buscar antecedentes de labio leporino/paladar hendido.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Se sugiere realizar estudio genético constitucional si se detecta una asociación familiar y/o personal de CGD y labio leporino/paladar hendido.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

Genes a incluir en un panel de cáncer gástrico hereditario

Resumen de la evidencia. Se consideran genes relevantes para la evaluación genética del CG hereditario aquellos relacionados con los síndromes asociados a CG y los síndromes que incluyen el CG dentro de su espectro, tal como se recoge en la [tabla 7](#).

Recomendaciones

Se recomienda incluir en un panel de genes para el estudio de cáncer gástrico hereditario los siguientes genes: *CDH1*, *CTNNA1*, *APC* (incluyendo variantes puntuales en promotor 1B), *ATM*, *BMPR1A*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*^a, *EPCAM* (deleción E8-E9), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*^a, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*^a, *SMAD4*, *STK11*, *TP53*.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

^a La evidencia científica de la implicación de los genes *BRIP1*, *NBN* y *RAD51C* en CG es moderada, por lo que a día de hoy estos genes no se consideran estrictamente necesarios para el diagnóstico. No obstante, su inclusión en el panel de genes de CG podría ayudar a aportar nuevas evidencias para consolidar su relación causa-efecto.

4. Uso de paneles de genes en cáncer de páncreas

Introducción y revisión de la evidencia

El desarrollo del cáncer de páncreas (CP) se ha relacionado generalmente con factores ambientales, como tabaquismo y consumo de alcohol o enfermedades como la diabetes o la pancreatitis crónica. Pero, aunque la mayoría de los CP son esporádicos, aproximadamente el 10% presentan una agregación familiar. No se ha identificado ningún gen principal causante de cáncer de páncreas, pero las variantes patogénicas en varios genes están relacionadas con un mayor riesgo de este tumor dentro de síndromes de predisposición a diversos tumores ([tabla 8](#)). Estos síndromes de cáncer hereditarios representan el 3% de todos los casos de CP. Por otro lado, en el 7% de los casos de cáncer de páncreas existe una fuerte historia familiar sin una variante constitucional causante, situación conocida como cáncer pancreático familiar (CPF)⁹⁴. El CP tiene 2 factores que determinan la utilización o no de paneles de genes, por un lado, la baja incidencia de la enfermedad (8 casos por 100.000 habitantes/año) y,

Tabla 7 Genes considerados de interés para el diagnóstico genético de cáncer gástrico hereditario

Gen	Cáncer gástrico hereditario	Otros síndromes de cáncer hereditario
APC (promotor 1B)	AGPPE	Poliposis adenomatosa hereditaria
ATM	Difuso/intestinal	Cáncer de mama y ovario hereditario
BMPR1A		Poliposis juvenil
BRCA1	Difuso/intestinal	Cáncer de mama y ovario hereditario
BRCA2	Difuso/intestinal	Cáncer de mama y ovario hereditario
BRIP1 ^a	Intestinal	Cáncer de mama y ovario hereditario
CDH1	Difuso	
CTNNA1	Difuso	
EPCAM ^b		Síndrome de Lynch
MLH1		Síndrome de Lynch
MSH2		Síndrome de Lynch
MSH6		Síndrome de Lynch
MUTYH		Poliposis adenomatosa asociada a <i>MUTYH</i>
NBN ^a	Difuso	Cáncer de mama y ovario hereditario
PALB2	Difuso/intestinal	Cáncer de mama y ovario hereditario
PMS2		Síndrome de Lynch
PTEN		Síndrome de Cowden
RAD51C ^a		Cáncer de mama y ovario hereditario
SMAD4		Poliposis juvenil
STK11		Síndrome de Peutz-Jeghers
TP53		Síndrome de Li-Fraumeni

^a La evidencia científica de la implicación de los genes BRIP1, NBN y RAD51C en cáncer gástrico es moderada, por lo que a día de hoy no se considera imprescindible la inclusión de estos genes en el diagnóstico. Su inclusión en el panel de genes de cáncer gástrico podría ayudar a aportar nuevas evidencias para consolidar su relación causa-efecto.

^b Las alteraciones patogénicas del gen *EPCAM* asociadas a síndrome de Lynch son grandes delecciones que afectan como mínimo a los exones 8 y 9 de dicho gen y a la zona intergénica *EPCAM-MSH2*.

por otro, la poca eficacia de los tratamientos que determina una alta mortalidad (menos del 10% sobrevive a los 5 años del diagnóstico), Por ello, es clave la identificación de individuos con alto riesgo de desarrollarlo, bien por la presencia de factores de riesgo y enfermedades, o por tener predisposición genética, a través de paneles de genes. Todo ello tiene como objetivo el cribado de estas personas y la detección de tumores en fases precoces.

Análisis genético en pacientes con CP sin historia personal y/o familiar de otros cánceres: tampoco existe una evidencia sólida sobre cuándo solicitar un panel de genes en pacientes con CP sin otros antecedentes. La edad media de diagnóstico del CP se sitúa en la séptima década de la vida en la mayoría de los estudios. En tres estudios se valoró la presencia de variantes genéticas patogénicas en menores de 50 años con CP y no se encontraron diferencias con el resto de grupos de edad^{95–97}. Algunos consensos habían establecido los 45 años para indicar el estudio con un panel de genes. Sin embargo, la tendencia es a elevar el punto de corte hasta los 60 años de edad⁹⁸. Como se ha comentado anteriormente, se ha sugerido generalizar el estudio genético a todos los pacientes que tienen metástasis, por la posibilidad de ofrecer tratamientos más efectivos en aquellos que tienen variantes patogénicas constitucionales, como por ejemplo en *BRCA1* y *BRCA2*, que responden mejor a cisplatino e inhibidores de PARP. En base a los estudios realizados hasta este momento, parece razonable no extender la utilización de paneles de genes a todos los pacientes con CP, y solo realizarlos en aquellos que debutan a una edad inferior a los 60 años, siendo este punto de corte arbitrario.

Análisis genético en pacientes con CP y antecedente personal/familiar de otros tumores (mama, próstata, melanoma, colon): las publicaciones disponibles demuestran un incremento de variantes patogénicas detectadas en este grupo de pacientes y esta evidencia ha quedado reflejada en la mayoría de los consensos publicados^{99–101}. Recomendamos que se realice el estudio genético en todos los pacientes con CP y antecedente personal de otros tumores (mama, próstata, melanoma, colon). En todos los casos en los que un paciente tenga un CP y tenga un familiar de primer grado (FPG) con alguno de estos tumores se debe analizar un panel de genes. El tener un FPG afecto de cáncer de mama, próstata, melanoma o colon incrementa 2,36 veces la probabilidad de detectar variantes patogénicas¹⁰². En este caso el porcentaje de casos detectados es superior al 10 frente al 2,5% si no hay ningún antecedente personal o familiar de cáncer (tabla suplementaria 1)^{100,102,103,129}. En otros estudios, a los tumores mencionados anteriormente se asocian también vejiga, ovario y útero⁹⁹.

Análisis genético en pacientes con CP y agregación familiar de CP: el CPF representa el síndrome más frecuente de adenocarcinoma pancreático exocrino, en el cual se observa una agregación familiar de esta neoplasia sin una causa genética identificada (80-90% de los casos). El incremento del riesgo de CP está condicionado por el número de familiares afectados¹⁰⁴. De tal modo que la afectación de un FPG hace que el riesgo acumulado pase de un 1-2% de la población general a un 4-6%, si existen 2 FPG el riesgo sube al 7%, y si son 3 FPG llega hasta el

Tabla 8 Síndromes hereditarios/familiares asociados a incremento de riesgo de cáncer de páncreas

Síndrome	Fenotipo	Gen causal	Riesgo acumulado cáncer páncreas
Síndrome de Peutz-Jeghers	Poliposis hamartomatosa, alto riesgo de cáncer de mama, ovario, endometrio, pulmón y gastrointestinal	<i>STK11</i>	8-11% a los 70, 36% durante la vida
Pancreatitis hereditaria	Pancreatitis crónica y pancreatitis aguda recurrente	<i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i> , <i>PRSS2</i> , <i>CTRC</i>	53% a los 75 años
Melanoma familiar con lunares atípicos múltiples	Múltiples nevus atípicos (> 50) y antecedentes de melanoma. Otros tumores: mama, pulmón, endometrio	<i>CDKN2A</i>	17% a los 75 años
Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario	Cáncer de mama y ovario	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i>	1,5-4% a los 70 años (<i>BRCA2</i>)
Poliposis adenomatosa familiar	Poliposis y cáncer colorrectal. Otros: hepatoblastoma, tiroides, tumores desmoides	<i>APC</i>	1,7% a los 80 años
Síndrome de Lynch	Cáncer colorectal, endometrio, ovario, estómago y urotelial	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>	3,7% a los 70 años
Síndrome de Li-Fraumeni	Sarcoma, cáncer de mama, cerebral y/o adrenal	<i>TP53</i>	< 5%
Ataxia telangiectasia	Ataxia cerebelar/telangiectasias	<i>ATM</i>	< 5%
Fibrosis quística	Infecciones respiratorias, insuficiencia pancreática	<i>CFTR</i>	< 5%
Cáncer pancreático familiar	Dos o más FPG diagnosticados con cáncer de páncreas, o Tres o más familiares de primer, segundo o tercer grado, de la misma rama familiar, diagnosticados con cáncer de páncreas	—	≥ 3 FPG: 16-40% 2 FPG: 12% 1 FPG: 6%

Fuente: adaptado de Llach et al.⁹⁴.

17-32%^{99,101,104}. Cuando se cumplen criterios de CPF (2 o más familiares de primer grado diagnosticados con CP o 3 o más familiares de primer, segundo o tercer grado, de la misma rama familiar, diagnosticados con CP) la probabilidad de detectar variantes patogénicas constitucionales incrementa de forma notable, llegando al 14%^{99,105,106}. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDKN2A*, *PALB2*, *PTEN*, *APC* y *FANC*.

Análisis genético en pacientes con lesiones preneoplásicas: en el momento actual hay pocos estudios que analizan este aspecto y los que hay observan una prevalencia de variantes patogénicas por debajo del 10%. Por ejemplo, un reciente estudio en China¹⁰⁷ identifica variantes patogénicas en el 2,8% de los tumores papilares mucinosos intraductales (TPMI) (2 de 70 pacientes: genes *RECQL4* y *ATM*). El paciente con la variante en *ATM* desarrolló un carcinoma invasivo. En otro estudio se detectaron variantes patogénicas en 9 de 315 (2,9%) de los pacientes con TPMI¹⁰⁸. En otro estudio, se observaron variantes patogénicas en 2 de 32 pacientes con tumores serosos (6,3%; *BRCA2* y *Cystic Fibrosis Transmembrane Receptor* [CFTR]) y en 2 de 56 pacientes con tumores sólidos pseudopapilares (3,6%; *PALB2* y *ATM*). También se encontró una variante patogénica en *BRCA1* en un paciente de 119 casos con tumores neuroendocrinos de páncreas (0,8%)¹⁰⁹.

Análisis genético en pacientes con pancreatitis no alcohólica: en una cohorte de 98 pacientes con pancreatitis crónica idiopática en China encontraron variantes patogénicas en el 20,4% (20 pacientes), la mayoría en el gen *SPINK1* (19 pacientes), siendo la mutación c.194+2T>C la más frecuente, y 1 en *PRSS1*¹⁰⁷. Un paciente presentaba mutaciones en *SPINK1* y en *BRIP1*. La mutación c.194+2T>C en el gen *SPINK1* tiene una prevalencia en pacientes con CP en China del 2,1%, frente al 1,1% en la población general. En cambio, en pacientes con pancreatitis aguda idiopática hay pocos estudios y la prevalencia de variantes patogénicas es baja, por lo que no recomendamos al análisis de paneles de genes en este grupo de pacientes. La causa más frecuente en este grupo de pacientes es por barro biliar. En un grupo de pacientes con pancreatitis aguda idiopática se detectaron variantes patogénicas en 15 de 355 pacientes (4,2%). En estos casos, las variantes detectadas afectaban a *SPINK1* (11 pacientes, todos con la mutación c.194+2T>C), *CFTR* (2 pacientes), *MLH1* (un paciente) y *ATM* (un paciente)¹⁰⁷. Los genes que con más frecuencia se han asociado con la pancreatitis crónica no alcohólica son *SPINK1*, *PRSS1* y *CFTR*. No se sabe si estos genes pueden inducir el desarrollo de cáncer de páncreas por sí mismos o es a través del desarrollo de una pancreatitis crónica. La proteína *SPINK1* actúa inhibiendo la tripsina pancreática y previene la activación prematura

del tripsinógeno. La reducción de su actividad por mutaciones en el gen *SPINK1* favorece la activación enzimática y la inflamación. Aunque las mutaciones constitucionales en el gen *SPINK1* son muy frecuentes en pacientes con pancreatitis crónica idiopática, su papel como factor de riesgo en el cáncer de páncreas es muy controvertido. En algunos estudios se ha visto que puede incrementar hasta 12 veces el riesgo de desarrollar CP, sin embargo, este factor de riesgo solo lo asocian con la mutación p. N34S(c.101A>G)¹¹⁰.

La presencia de mutaciones bialélicas en el gen *CFTR* es frecuente en pacientes con pancreatitis crónica. Sin embargo, no existe evidencia sobre su asociación con el CP¹¹¹. El gen *CFTR* está íntimamente relacionado con la fibrosis quística. La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, con una frecuencia de un caso cada 2.000-3.000 nacimientos. La prevalencia de portadores de mutaciones en *CFTR* es del 3 al 5%. Un 85% de los pacientes con fibrosis quística clásica desarrolla insuficiencia pancreática exocrina; sin embargo, no se ha asociado a un incremento del CP.

El gen *PRSS1* o gen de la proteasa de serina 1 o del tripsinógeno catiónico, codifica la tripsina catiónica que interviene en la activación del tripsinógeno a tripsina¹¹². Alrededor de un 8% de las pancreatitis crónicas son debidas a mutaciones genéticas en *PRSS1*. Se debe solicitar el análisis de este gen si hay 2 o más pacientes en dos o más generaciones de una familia con pancreatitis recurrentes de causa idiopática por debajo de los 25 años. Se han descrito más de 20 mutaciones en este gen. El riesgo de CP en los pacientes con pancreatitis hereditaria es muy elevado, independientemente de la presencia o no de mutaciones del gen *PRSS1*, aconsejando cribado a partir de los 40 años o pasados 20 años de la primera pancreatitis. El riesgo del cáncer de páncreas viene dado por la presencia de pancreatitis crónica.

Escenarios clínicos en los que se recomienda el uso de paneles de genes en el CP

- Se sugiere el análisis de un panel de genes en pacientes con cáncer de páncreas diagnosticado antes de los 60 años independientemente de los antecedentes familiares o personales.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se sugiere el análisis de un panel de genes en los pacientes con cáncer de páncreas y antecedente personal y/o familiar de otros tumores (mama, próstata, melanoma o colon).

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- Se recomienda la realización de panel de genes en los pacientes con cáncer de páncreas que cumplen criterios de cáncer de páncreas familiar.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- No se recomienda realizar análisis constitucional mediante panel de genes en pacientes con lesiones preneoplásicas.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

Genes a incluir en un panel de cáncer de páncreas hereditario

Los genes en los que se detectan variantes patogénicas con mayor frecuencia en CP son *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *ATM*, *PALB2* y *CDKN2A* y *PRSS1* (en el caso de pancreatitis crónica idiopática). Este grupo de genes ha sido asumido por el grupo de expertos del proyecto IMPaCT Genómica³. Otros genes que se incluyen en diferentes estudios son *TP53*, *CFTR* (en casos de sospecha de fibrosis quística), *PMS2*, y *EPCAM*. El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad autosómica dominante producida por variantes patogénicas en el gen *TP53*, proteína vital para regular el ciclo celular y el reconocimiento de daños en el ADN. Ciertas mutaciones constitucionales en este gen se han asociado a un incremento del riesgo de CP¹¹⁰. En caso de presentar poliposis se podría escoger otro tipo de genes o paneles que incluya *APC*, *MUTYH*, *STK11*, *SMAD4*, *POLE*, *POLD1* y *PTEN*.

Recomendación:.

- Se recomienda incluir en un panel de genes aquellos asociados a predisposición de CP: *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *ATM*, *PALB2*, *CDKN2A*, *PRSS1*^a, *TP53*, *CFTR*^b, *PMS2* y *EPCAM*. Si el CP se asocia en el paciente o la familia a poliposis intestinal se incluirán *APC*, *MUTYH*, *STK11*, *SMAD4*, *POLE*, *POLD1* y *PTEN*.

- a. Si pancreatitis crónica idiopática.
- b. Si sospecha de fibrosis quística.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

5. Estudio de mosaicismos

Introducción y resumen de la evidencia

Las variantes genéticas que se encuentran en las células germinales (óvulo o espermatozoide) de los progenitores y que, por tanto, pueden ser transmitidas a la descendencia se denominan variantes hereditarias. En caso de heredarse, estas variantes estarían presentes en todas las células del organismo (variante genética constitucional). Por el contrario, las variantes genéticas somáticas surgen en alguna etapa de la vida en tejidos no germinales y no se heredan. Ambas definiciones anteriormente expuestas presentan matices, pues existen individuos que presentan una variante genética constitucional pero que no está presente en células somáticas (p. ej., ADN de leucocitos) de ninguno de los progenitores, habiendo descartado falsa paternidad o maternidad. Este tipo de variación genética, que aparece por primera vez en la familia, se denomina variante de novo, y puede surgir de dos formas: 1) la alteración genética está presente en alguna de las células germinales de uno de los progenitores, pero no en el resto de sus células (mosaicismo germinal); en este caso un progenitor que no presenta una

patología puede transmitir la condición genética a su descendencia; o 2) el cambio genético tiene lugar en una fase temprana del desarrollo embrionario (óvulo ya fertilizado), pero no está presente en ninguna de las células germinales de los progenitores (mosaicismo somático). En este caso el individuo presenta un conjunto de células con una composición genética distinta al resto. Esta mutación temprana ha dado lugar a una población de células hijas que portan la misma alteración genética, mientras que el resto de las células del organismo (procedentes de otras células sin la alteración) no la presentan. Según el tipo de variante genética y del número de células que presenten la alteración, un mosaicismo somático puede, o no, causar una enfermedad.

Estudio de mosaicismos en caso de poliposis colorrectal: hasta el 20% de los casos de PAF se deben a variantes *de novo* (sin historia familiar previa) causados principalmente por mosaicismos somáticos en el gen *APC*, que surgen en distintas etapas de la embriogénesis del individuo y, por tanto, no se han heredado de los progenitores^{113,114}. Esta situación debemos sospecharla ante un caso de poliposis clásica único en la familia y en el que se identifica una variante constitucional patogénica de *APC* no presente en el ADN de leucocitos de ninguno de los progenitores [habiendo descartado falsa paternidad o maternidad (donación de óvulo, adopción no informada). Si, por el contrario, en este caso aislado de poliposis en la familia no se identifica ninguna variante constitucional patogénica en *APC* u otros genes asociados a poliposis gastrointestinal, debe considerarse el análisis de ADN, idealmente, de la mucosa sana y de 2 o 3 adenomas, para descartar mosaicismo somático^{115,116}. Si una misma variante patogénica de *APC* se identifica en varios adenomas se confirmaría el mosaicismo somático^{113,117}. Además de *APC*, también se ha descrito mosaicismo en otros genes de poliposis como *PTEN* o *STK11*, pero, a diferencia de en el caso de *APC*, son eventos raros.

Recomendaciones:

- En casos aislados de poliposis adenomatosa familiar clásica con estudio genético en sangre no informativo, se sugiere realizar análisis del gen *APC* en el ADN de 2-3 adenomas y mucosa sana de colon, para descartar mosaicismo somático.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

- En caso de identificar una variante genética causal en mosaico, se recomienda su análisis en la descendencia para confirmar su transmisión.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

6. Estrategia de asesoramiento genético ante ausencia de sujeto índice.

Introducción y resumen de la evidencia

El estudio genético para la identificación de una alteración que pueda ser la causa de un cáncer digestivo hereditario debe realizarse, siempre que sea posible, en un individuo

afecto vivo. Si se dispone de varios familiares afectados vivos, el candidato ideal es aquel que haya sido diagnosticado a edad más joven o afecto por un tipo de neoplasia menos frecuente dentro del espectro de un síndrome de cáncer hereditario. Normalmente, para la realización de estos estudios se utiliza el ADN/ARN extraído de muestras biológicas obtenidas por métodos no invasivos como sangre periférica y, a veces, saliva^{72,114}. Sin embargo, es frecuente que no se disponga de esas muestras de ningún familiar afecto y que la persona que consulta buscando asesoramiento genético sea el familiar en riesgo de un paciente con cáncer fallecido. En este escenario, las alternativas actualmente disponibles son: el estudio genético en muestras del familiar fallecido (tumor o tejido sano no tumoral), o bien ofrecer el análisis genético constitucional a familiares sanos¹¹⁸.

La posibilidad creciente de estudio genético mediante NGS en muestra tisular nos permite el análisis genético en el probando óptimo. Aunque la muestra idónea es la criopreservada, lo habitual es disponer de tejido incrustado en parafina, lo que limita el análisis. En cualquier caso, es preferible el estudio del ADN de la mucosa o tejido sano no tumoral, ya que cuando el estudio se realiza a partir de ADN de tumor se identifican tanto la alteración genética constitucional como las somáticas en el mismo gen diana. Es importante incidir durante el asesoramiento genético pretest de estos casos, que tras un resultado no informativo (en el que no se identifica la variante genética causal) de un test genético realizado en muestras de mucosa o tejido sano persiste una probabilidad relativamente alta de la presencia de una alteración genética subyacente que conlleve una predisposición hereditaria o incremento de riesgo a desarrollar cáncer en la familia. Por otro lado, si se identifica una alteración genética causal a partir de ADN de mucosa sana de un familiar afecto fallecido, se debe validar confirmando la presencia de dicha alteración en sangre de alguno de los familiares del individuo estudiado. Si se identifica una alteración genética es recomendable estudiar la presencia de esa alteración identificada en familiares de primer y segundo grado para su confirmación y la consecuente predicción de riesgo genético en estos.

Si el tejido de mucosa sana no está disponible o no se consigue extraer de esa muestra ADN de suficiente calidad para realizar estudios genéticos, se puede plantear el estudio genético en familiares sanos. La probabilidad de identificar una alteración genética que cause un incremento de riesgo a cáncer en un individuo sano perteneciente a una familia con sospecha de predisposición hereditaria a cáncer y sin diagnóstico genético es inversamente proporcional al grado de consanguinidad con un individuo afecto. Solo en el caso excepcional de que el afecto no disponible tuviese un gemelo univitelino sano, este sería el mejor candidato a estudio, ya que la probabilidad de identificar la alteración genética causal sería la misma que en el hermano afecto. Cuando el individuo sano que se pretende estudiar es familiar de primer grado de un individuo afecto, la probabilidad de identificar la alteración genética causal es un 50% menor que la probabilidad de encontrarla en el afecto. Si es de segundo grado, un 25% y de tercer grado, un 12,5%. Por ejemplo, la probabilidad de encontrar una alteración genética casual en una familia que cumple criterios de CGDH varía entre un 34-54%¹¹⁸. El estudio genético completo de un individuo sano familiar de primer grado de un afecto no

disponible tendría un rendimiento diagnóstico teórico de la mitad, es decir, entre el 17-27%, y este rendimiento sería de un 8,5-13,5% para familiares de segundo grado.

En algunos escenarios de predisposición hereditaria al desarrollo de cáncer, como es el SCMOH, se ha establecido la posibilidad de estudio genético de familiares sanos cuando la probabilidad estimada de que en la familia exista un gen alterado sea mayor al 10%.¹¹⁸ Sin embargo, cabe recordar que apenas existen herramientas validadas para estimar la probabilidad de detectar una alteración genética causal de síndromes de predisposición hereditaria a cáncer más allá del SCMOH, el síndrome de Lynch¹¹⁹ o el de Cowden. En el caso del CP, la complejidad en la evaluación del riesgo de cáncer ha llevado al desarrollo de un modelo de predicción de riesgo (PancPRO) para proporcionar estimaciones más detalladas para individuos de familias con CPF en base a las edades en el momento del diagnóstico, el tamaño de la familia y la relación entre los miembros de esta¹²⁰, y se podría utilizar para refinar la indicación. No obstante, esta herramienta fue publicada en 2007 y, desde entonces, muy pocos estudios la han avalado. En ausencia de estas herramientas, la información sobre la proporción de probandos con variantes patogénicas detectables en familias que cumplen los criterios clínicos de sospecha establecidos, obtenidas de *GeneReviews* o de *PubMed*, pueden ser de utilidad para el cálculo de la probabilidad de detectar una variante causal en familiares de primer grado¹¹⁴. En el caso de tener que recurrir a un familiar sano es importante tener en cuenta la edad del familiar. Siempre que sea posible, es preferible estudiar a un familiar sano que tenga una edad igual o menor a la edad al diagnóstico del caso índice natural de la familia, asumiendo que la probabilidad de identificar una alteración genética causal será mayor en un familiar sano de primer grado joven que en otro de edad más avanzada. En cualquier caso, el estudio genético para determinar el riesgo de familiares sanos debe ser interpretado con mucha precaución. Si al analizar al familiar sano se identifica la variante patogénica en el gen responsable del síndrome que se sospecha, se puede ofrecer estudio genético dirigido de esa variante al resto de los familiares sanos en riesgo. Sin embargo, cuando el resultado no es informativo, aún existe una probabilidad elevada de la presencia de una alteración genética subyacente responsable de un incremento de riesgo a cáncer en el individuo o sus familiares.

Recomendaciones

- Ante la sospecha de cáncer digestivo hereditario sin un individuo afecto vivo y disponible, se recomienda el análisis genético con panel de genes en el tejido sano no tumoral del individuo afecto.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- Si se identifica una variante patogénica en tejido sano se recomienda el estudio de familiares de primer y segundo grado para confirmar la presencia de la variante.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

- En familias que cumplan criterios clínicos de alto riesgo de cáncer hereditario sin disponibilidad de muestras de un sujeto índice, se sugiere la valoración del análisis genético en familiares de primer grado sanos de manera individualizada.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

7. Estrategia de análisis constitucional tras identificación de variante patogénica en secuenciación tumoral

El estudio de variantes patogénicas somáticas mediante secuenciación masiva (NGS) a partir de la muestra tumoral se está convirtiendo en un procedimiento diagnóstico cada vez más común en la era de la medicina de precisión. El objetivo fundamental de estos paneles somáticos es poder identificar alteraciones genéticas específicas que puedan ser diana para determinados fármacos. Por ejemplo, actualmente, en el estudio molecular mediante NGS en pacientes con CG metastásico, ya se recomienda incluir biomarcadores moleculares predictivos de respuesta a tratamiento como (gen [tipo alteración. Nivel ESCAT] *ERBB2* (amplificaciones. IA); *NTRK* (fusiones. IC); *EGFR* (IIB); *MET* (amplificaciones. IIB), además de la IMS^{121,122}.

En la práctica clínica es frecuente la utilización de paneles de genes pan-cáncer, que incluyen, además de los biomarcadores recomendados, un número variable de otros genes, ofreciendo una mejora en la eficiencia y en el tiempo de respuesta de los laboratorios que realizan dichos estudios. En una buena parte de estos paneles NGS pan-cáncer se incluyen genes responsables de diferentes síndromes de predisposición hereditaria a cáncer. Por tanto, en el estudio molecular de tumores para la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a tratamientos o marcadores pronósticos mediante NGS, se pueden identificar variantes que, si reúnen determinadas características, pueden sugerir la existencia de una variante patogénica constitucional responsable de un síndrome de cáncer hereditario. Para confirmarlo se requerirá ratificar en ADN de sangre la presencia de la alteración detectada en el tumor. De esta forma, el estudio molecular de tumores puede ser utilizado como un cribado oportunista para la identificación de casos con cáncer hereditario.

La indicación del estudio genético constitucional a partir de variantes detectadas en el estudio molecular del tumor viene determinada por criterios de tipo analítico y clínico:

Entre los criterios analíticos que deben cumplir estas variantes para ser consideradas sospechosas de un síndrome de cáncer hereditario son:

- a) La variante debe localizarse en un gen reconocido asociado a cáncer hereditario¹²³.
- b) La variante debe ser clasificada como patogénica o probablemente patogénica según los criterios del ACMG¹.
- c) La frecuencia alélica de la variante (VAF) ha de ser mayor o igual del 30% para variantes de tipo *Single Nucleotide Variant* (SNV) o sustituciones, o mayor o igual del 20% para variantes de tipo indel¹²⁴.

Desde el punto de vista clínico, hay que considerar la historia personal y familiar de cáncer (tipos de tumores y edades al diagnóstico) para establecer la indicación del estudio en línea constitucional. Previamente, el paciente debe haber firmado el preceptivo consentimiento informado donde se establezca la gestión de la información obtenida de los estudios genéticos, incluyendo su deseo de conocer o no los resultados que pudieran tener una trascendencia a nivel hereditario. El consentimiento informado determina la forma de actuar en cada caso. Existen estudios en los que se realiza una aproximación de análisis genético pareado de tejido tumoral-normal. Esta estrategia es la que ofrece un mayor rendimiento diagnóstico de síndromes de predisposición hereditaria a cáncer. La principal limitación de este abordaje es su elevado coste y la discutible eficiencia del proceso. El uso de estrategias de cribado oportunista debe demostrar su coste-eficacia^{125,126}.

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Society of Medical Oncology*¹²⁷, las indicaciones de estudio constitucional cuando se identifica una variante patogénica en la secuenciación de un tumor sólido, siguiendo una estrategia «conservadora intermedia» son:

- Variantes con frecuencia alélica (VAF) superior al 30% si se trata de una SNV (sustituciones) o mayor o igual a 20% en variantes tipo indels en los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *RET*, en cualquier tumor.
- VAF $\geq 30\%$ (sustituciones) o $\geq 20\%$ (indels) en los genes *TP53*, *RB1*, *APC*, *CDKN2A* y *SMARCA4* identificadas en pacientes diagnosticados antes de los 30 años de tumores asociados al espectro del síndrome hereditario.
- VAF $\geq 30\%$ (sustituciones) o $\geq 20\%$ (indels) en los genes *BRIP1*, *MUTYH* bialélico, *PMS2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *SDHB*, *TSC2*, *VHL*, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *CHEK2*, *DICER1*, *FH*, *FLCN*, *NF1*, *POLD1*, *POLE* y *SDHA* identificadas en pacientes con tumores asociados al espectro del síndrome hereditario.

Recomendaciones

Se recomienda realizar el estudio genético constitucional a partir de la detección de una variante patogénica en un panel de secuenciación tumoral, siempre que el paciente lo haya expresado así en el consentimiento informado, ante la identificación de una variante patogénica con VAF $\geq 30\%$ (sustituciones) o $\geq 20\%$ (indels) en los genes:

- *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *RET* en cualquier tumor.
- *TP53*, *RB1*, *APC*, *CDKN2A* y *SMARCA4* en pacientes diagnosticados antes de los 30 años de tumores asociados al espectro del síndrome hereditario.
- *BRIP1*, *MUTYH* bialélico, *PMS2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *SDHB*, *TSC2*, *VHL*, *ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *CHEK2*, *DICER1*, *FH*, *FLCN*, *NF1*, *POLD1*, *POLE* y *SDHA* en tumores asociados al espectro del síndrome hereditario.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

Financiación

Este documento de posicionamiento no ha contado con financiación externa. Joaquín Cubiella ha recibido una financiación del Instituto de Salud Carlos III a través del proyecto PI21/01771 (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa /Invirtiendo en tu futuro»).

Agradecimientos

A la Comisión de Cáncer Hereditario de la AEGH por sus comentarios al documento final.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gastrohep.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.06.004).

Bibliografía

1. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405–24.
2. Saelaert M, Mertes H, De Baere E, Devisch I. Incidental or secondary findings: An integrative and patient-inclusive approach to the current debate. *Eur J Hum Genet*. 2018;26:1424–31.
3. Infraestructura de medicina de precisión asociada a la ciencia y la tecnología. IMPACT. Plan Estratégico.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380–2.
5. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044–58.
6. DeRycke MS, Gunawardena S, Balcom JR, Pickart AM, Waltman LA, French AJ, et al. Targeted sequencing of 36 known or putative colorectal cancer susceptibility genes. *Mol Genet genomic Med*. 2017;5:553–69.
7. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:1086–95.
8. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: Syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol*. 2019;247:574–88.
9. Hampel H, Pearlman R, Beightol M, Zhao W, Jones D, Frankel WL, et al. Assessment of Tumor Sequencing as a Replacement for Lynch Syndrome Screening and Current Molecular Tests for Patients With Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:806–13.
10. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005;352:1851–60.
11. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012;308:1555–65.
12. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair

- deficiency syndrome: Suggestions of the European consortium «care for CMMRD» (C4CMMRD). *J Med Genet.* 2014;51:355–65.
13. Buchanan DD, Rosty C, Clendenning M, Spurdle AB, Win AK. Clinical problems of colorectal cancer and endometrial cancer cases with unknown cause of tumor mismatch repair deficiency (suspected Lynch syndrome). *Appl Clin Genet.* 2014;7:183–93.
 14. Hitchins MP. Constitutional epimutation as a mechanism for cancer causality and heritability? *Nat Rev Cancer.* 2015;15:625–34.
 15. Sourrouille I, Coulet F, Lefevre JH, Colas C, Eyries M, Svrcek M, et al. Somatic mosaicism and double somatic hits can lead to MSI colorectal tumors. *Fam Cancer.* 2013;12:27–33.
 16. Geurts-Giele WRR, Leenen CHM, Dubbink HJ, Meijssen IC, Post E, Sleddens HFBM, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. *J Pathol.* 2014;234:548–59.
 17. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, Frankel WL, Pearlman R, de la Chapelle A, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology.* 2014;147:e1.1308–16.
 18. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJB, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology.* 2014;146:e8.643–6.
 19. Vargas-Parra GM, González-Acosta M, Thompson BA, Gómez C, Fernández A, Dámaso E, et al. Elucidating the molecular basis of MSH2-deficient tumors by combined germline and somatic analysis. *Int J Cancer.* 2017;141:1365–80.
 20. Pearlman R, Haraldsdottir S, de la Chapelle A, Jonasson JG, Liyanarachchi S, Frankel WL, et al. Clinical characteristics of patients with colorectal cancer with double somatic mismatch repair mutations compared with Lynch syndrome. *J Med Genet.* 2019;56:462–70.
 21. Porkka N, Lahtinen L, Ahtiainen M, Böhm JP, Kuopio T, Eldfors S, et al. Epidemiological, clinical and molecular characterization of Lynch-like syndrome: A population-based study. *Int J Cancer.* 2019;145:87–98.
 22. Salvador MU, Truelson MRF, Mason C, Souders B, LaDuca H, Dougall B, et al. Comprehensive Paired Tumor/Germline Testing for Lynch Syndrome: Bringing Resolution to the Diagnostic Process. *J Clin Oncol.* 2019;37:647–57.
 23. Carwana H, Hoodfar E, Bergoffen J, Li D. Efficacy of paired tumor and germline testing in evaluation of patients with Lynch-like syndrome in a large integrated healthcare setting. *Fam Cancer.* 2021;20:223–30.
 24. Vos JR, Fakkert IE, Spruijt L, Willems RW, Langenveld S, Mensenkamp AR, et al. Evaluation of yield and experiences of age-related molecular investigation for heritable and nonheritable causes of mismatch repair deficient colorectal cancer to identify Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2020;147:2150–8.
 25. Castillejo A, Vargas G, Castillejo MI, Navarro M, Barberá VM, González S, et al. Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients. *Eur J Cancer.* 2014;50:2241–50.
 26. Morak M, Heidenreich B, Keller G, Hampel H, Laner A, de la Chapelle A, et al. Biallelic MUTYH mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:1334–7.
 27. Elsayed FA, Kets CM, Ruano D, van den Akker B, Mensenkamp AR, Schrumpf M, et al. Germline variants in POLE are associated with early onset mismatch repair deficient colorectal cancer. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1080–4.
 28. Jansen AM, van Wezel T, van den Akker BE, Ventayol Garcia M, Ruano D, Tops CM, et al. Combined mismatch repair and POLE/POLD1 defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1089–92.
 29. Terradas M, Capellá G, Valle L. Dominantly Inherited Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Not Caused by MMR Genes. *J Clin Med.* 2020;9.
 30. Martínez-Roca A, Giner-Calabuig M, Murcia O, Castillejo A, Soto JL, García-Heredia A, et al. Lynch-like Syndrome: Potential Mechanisms and Management. *Cancers (Basel).* 2022;14:1115.
 31. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:585–96.
 32. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2207–18.
 33. Pearlman R, Frankel WL, Swanson BJ, Jones D, Zhao W, Yilmaz A, et al. Prospective Statewide Study of Universal Screening for Hereditary Colorectal Cancer: The Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative. *JCO Precis Oncol.* 2021;5. PO.20.00525.
 34. Daca Alvarez M, Quintana I, Terradas M, Mur P, Balaguer F, Valle L. The Inherited and Familial Component of Early-Onset Colorectal Cancer. *Cells.* 2021;10:710.
 35. NCCN Guidelines Version 1.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal s. f.
 36. National Health System. National genomic test directory. Testing criteria for rare and inherited disease V4 October 2022 (Official) 2022.
 37. Biller LH, Yurgelun MB. Multigene panel testing versus syndrome-specific germline testing for inherited cancer risk: «A somewhat different way». *Per Med.* 2019;16:83–6.
 38. Hao J, Hassen D, Gudgeon JM, Snyder SR, Hampel H, Williams MS, et al. Economic Evaluation of Universal Lynch Syndrome Screening Protocols among Newly Diagnosed Patients with Colorectal Cancer. *J Pers Med.* 2021;11:1284.
 39. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3:464–71.
 40. Hansen MF, Johansen J, Sylvander AE, Bjørnevoll I, Talseth-Palmer BA, Lavik LAS, et al. Use of multigene-panel identifies pathogenic variants in several CRC-predisposing genes in patients previously tested for Lynch Syndrome. *Clin Genet.* 2017;92:405–14.
 41. Sutcliffe EG, Bartenbaker Thompson A, Stettner AR, Marshall ML, Roberts ME, Susswein LR, et al. Multi-gene panel testing confirms phenotypic variability in MUTYH-Associated Polyposis. *Fam Cancer.* 2019;18:203–9.
 42. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, Magraner-Pardo L, Vidal A, Pineda M, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genet Med.* 2020;22:2089–100.
 43. AlDubayan SH, Giannakis M, Moore ND, Han GC, Reardon B, Hamada T, et al. Inherited DNA-Repair Defects in Colorectal Cancer. *Am J Hum Genet.* 2018;102:401–14.
 44. Feliubadaló L, López-Fernández A, Pineda M, Díez O, Del Valle J, Gutiérrez-Enríquez S, et al. Opportunistic testing of BRCA1 BRCA2 and mismatch repair genes improves the yield of phenotype driven hereditary cancer gene panels. *Int J Cancer.* 2019;145:2682–91.
 45. Terradas M, Mur P, Belhadj S, Woodward ER, Burghel GJ, Munoz-Torres PM, et al. TP53, a gene for colorectal cancer predisposition in the absence of Li-Fraumeni-associated phenotypes. *Gut.* 2021;70:1139–46.
 46. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG, European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:1379–86.

47. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *Eur J Cancer*. 2013;49:3680–5.
48. Dal Buono A, Gaiani F, Poliani L, Laghi L. Juvenile polyposis syndrome: An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;58–9, 101799.
49. Rosner G, Petel-Galil Y, Laish I, Levi Z, Kariv R, Strul H, et al. Adenomatous Polyposis Phenotype in BMPR1A and SMAD4 Variant Carriers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13:e70052.
50. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology*. 2010;139:1927–33.
51. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119:1447–53.
52. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen L-M, Chung DC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:1122–32.
53. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, Martín Gómez T, Morales Chamorro R, Sánchez-Heras AB, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22:201–12.
54. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1558–71.
55. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut*. 2020;69:411–44.
56. Guarinos C, Juárez M, Egoavil C, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Salas R, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1158–68.
57. Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic MUTYH mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis. *Fam Cancer*. 2011;10:1–9.
58. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, Kim H, Buchanan DD, Young JP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology*. 2014;146:1208e1-5–11e1-5.
59. Palles C, Martin L, Domingo E, Chegwidden L, McGuire J, Cuthill V, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer*. 2022;21:197–209.
60. Grolleman JE, de Voer RM, Elsayed FA, Nielsen M, Weren RDA, Palles C, et al. Mutational Signature Analysis Reveals NTHL1 Deficiency to Cause a Multi-tumor Phenotype. *Cancer Cell*. 2019;35:e5.256–66.
61. Weren RDA, Ligtenberg MJL, Kets CM, de Voer RM, Verwiel ETP, Spruijt L, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet*. 2015;47:668–71.
62. Elsayed FA, Grolleman JE, Ragnathan A, Buchanan DD, van Wezel T, de Voer RM, et al., NTHL1 study group. Monoallelic NTHL1 Loss-of-Function Variants and Risk of Polyposis and Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159:e6.2241–3.
63. Palles C, West HD, Chew E, Galavotti S, Flensburg C, Grolleman JE, et al. Germline MBD4 deficiency causes a multi-tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2022;109:953–60.
64. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, Cook EF, Dewanwala A, Burbidge LA, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA*. 2012;308:485–92.
65. Stanich PP, Pearlman R, Hinton A, Gutierrez S, LaDuca H, Hampel H, et al. Prevalence of Germline Mutations in Polyposis and Colorectal Cancer-Associated Genes in Patients With Multiple Colorectal Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:e3.2008–15.
66. Terlouw D, Suerink M, Singh SS, Gille HJJ, Hes FJ, Langers AMJ, et al. Declining detection rates for APC and biallelic MUTYH variants in polyposis patients, implications for DNA testing policy. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:222–30.
67. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223–62, quiz 263.
68. O’Riordan JM, O’Donoghue D, Green A, Keegan D, Hawkes LA, Payne SJ, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation. *Colorectal Dis*. 2010;12:570–3.
69. Seifert BA, McGlaughon JL, Jackson SA, Ritter DJ, Roberts ME, Schmidt RJ, et al. Determining the clinical validity of hereditary colorectal cancer and polyposis susceptibility genes using the Clinical Genome Resource Clinical Validity Framework. *Genet Med*. 2019;21:1507–16.
70. Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, Díez Redondo P, Fernández Esparrach G, Marín-Gabriel JC, et al. Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:67–86.
71. Llach J, Moreno L, Sánchez A, Herrera-Pariente C, Ocaña T, Cuatrecasas M, et al. Genetic Counseling for Hereditary Gastric and Pancreatic Cancer in High-Risk Gastrointestinal Cancer Clinics: An Effective Strategy. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2386.
72. SEOM. Cáncer hereditario, 3.ª Edición. 2019.
73. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol*. 2015;1:23–32.
74. Xicola RM, Li S, Rodríguez N, Reinecke P, Karam R, Speare V, et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet*. 2019;56:838–43.
75. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D’Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21:e386–97.
76. Kluijdt I, Siemerink EJM, Ausems MGEM, van Os TAM, de Jong D, Simões-Correia J, et al. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer*. 2012;131:367–76.
77. Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, Karam R, Manouvrier S, Graziadio C, et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet*. 2006;43:138–42.
78. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): A new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012;61:774–9.
79. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet*. 2016;98:830–42.
80. Carvalho J, Oliveira P, Senz J, São José C, Hansford S, Teles SP, et al. Redefinition of familial intestinal gastric cancer: Clinical and genetic perspectives. *J Med Genet*. 2021;58:1–11.
81. Vangala DB, Cauchin E, Balmaña J, Wyrwicz L, van Cutsem E, Güller U, et al., Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert

- discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer. *Eur J Cancer*. 2018;104:91–103.
82. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: Overview and guidelines for management. *J Med Genet*. 1999;36:873–80.
 83. Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, Schrader KA, Oliveira C, Karam R. Genetics of gastric cancer: What do we know about the genetic risks? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:55.
 84. Leoz ML, Sánchez A, Carballal S, Ruano L, Ocaña T, Pellisé M, et al. Hereditary gastric and pancreatic cancer predisposition syndromes [Article in Spanish]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:481–93.
 85. McKinley SK, Singh P, Yin K, Wang J, Zhou J, Bao Y, et al. Disease spectrum of gastric cancer susceptibility genes. *Med Oncol*. 2021;38:46.
 86. Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010;138:487–92.
 87. Blatter R, Tschupp B, Aretz S, Bernstein I, Colas C, Evans DG, et al. Disease expression in juvenile polyposis syndrome: A retrospective survey on a cohort of 221 European patients and comparison with a literature-derived cohort of 473 SMAD4/BMPR1A pathogenic variant carriers. *Genet Med*. 2020;22:1524–32.
 88. Setia N, Clark JW, Duda DG, Hong TS, Kwak EL, Mullen JT, et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist*. 2015;20:1365–77.
 89. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, Sousa S, Gullo I, Hoogerbrugge N, et al. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. *Eur J Med Genet*. 2022;65:104401.
 90. Hall MJ, Bernhisel R, Hughes E, Larson K, Rosenthal ET, Singh NA, et al. Germline Pathogenic Variants in the Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Gene are Associated with High and Moderate Risks for Multiple Cancers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14:433–40.
 91. Pocurull A, Herrera-Pariente C, Carballal S, Llach J, Sánchez A, Carot L, et al. Clinical Molecular and Genetic Characteristics of Early Onset Gastric Cancer: Analysis of a Large Multicenter Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3132.
 92. Lott PC, Carvajal-Carmona LG. Resolving gastric cancer aetiology: An update in genetic predisposition. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:874–83.
 93. Van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, et al. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients With a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology*. 2015;149:e19. 897–906.
 94. Llach J, Carballal S, Moreira L. Familial Pancreatic Cancer: Current Perspectives. *Cancer Manag Res*. 2020;12:743–58.
 95. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19:341–65.
 96. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, Ashraf AM, Lowery MA, Yu KH, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer*. 2015;121:4382–8.
 97. Singhi AD, George B, Greenbowe JR, Chung J, Suh J, Maitra A, et al. Real-Time Targeted Genome Profile Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas Identifies Genetic Alterations That Might Be Targeted With Existing Drugs or Used as Biomarkers. *Gastroenterology*. 2019;156:e4.2242–53.
 98. Balaguer F, Balmaña J, Bellosillo B, Brunet J, Lázaro C, Montoro MJ, et al. Determinacions del perfil genètic de les síndromes hereditàries de càncer en l'adult i pediatria. Barcelona. 2022.
 99. Chaffee KG, McWilliams RR, Majithia N, Allen BA, Kidd J, Singh N, et al. Genetic heterogeneity and survival among pancreatic adenocarcinoma (PDAC) patients with positive family history. *J Clin Oncol*. 2016;34:4108.
 100. Kasuga A, Okamoto T, Udagawa S, Mori C, Mie T, Furukawa T, et al. Molecular Features and Clinical Management of Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes and Familial Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1205.
 101. Hu C, Hart SN, Polley EC, Gnanaolivu R, Shimelis H, Lee KY, et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2018;319:2401–9.
 102. Usón PLS, Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Borad MJ, Ahn D, et al. Clinical Impact of Pathogenic Germline Variants in Pancreatic Cancer: Results From a Multicenter, Prospective Universal Genetic Testing Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12:e00414.
 103. Casolino R, Corbo V, Beer P, Hwang C-I, Paiella S, Silvestri V, et al. Germline Aberrations in Pancreatic Cancer: Implications for Clinical Care. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3239.
 104. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004;64:2634–8.
 105. Takai E, Yachida S, Shimizu K, Furuse J, Kubo E, Ohmoto A, et al. Germline mutations in Japanese familial pancreatic cancer patients. *Oncotarget*. 2016;7:74227–35.
 106. Astiazaran-Symonds E, Goldstein AM. A systematic review of the prevalence of germline pathogenic variants in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol*. 2021;56:713–21.
 107. Yin L, Wei J, Lu Z, Huang S, Gao H, Chen J, et al. Prevalence of Germline Sequence Variations Among Patients With Pancreatic Cancer in China. *JAMA Netw open*. 2022;5:e2148721.
 108. Skaro M, Nanda N, Gauthier C, Felsenstein M, Jiang Z, Qiu M, et al. Prevalence of Germline Mutations Associated With Cancer Risk in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Gastroenterology*. 2019;156:1905–13.
 109. Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, Tagliaferri P, Gori S, Cortesi L, et al. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: A position paper of Italian Scientific Societies. *ESMO open*. 2022;7:100459.
 110. Enjuto DT, Herrera N, Ceinos J, Ramos Bonilla C, Llorente-Lázaro A, González Guerreiro RJ, et al. Hereditary Pancreatitis Related to SPINK-1 Mutation Is There an Increased Risk of Developing Pancreatic Cancer? *J Gastrointest Cancer*. 2023;54:268–9.
 111. Tavano F, Gioffreda D, Fontana A, Palmieri O, Gentile A, Latiano T, et al. Evaluation of inherited germline mutations in cancer susceptibility genes among pancreatic cancer patients: A single-center study. *Mol Med*. 2023;29:14.
 112. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: Current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:197–207.
 113. Jansen AML, Goel A. Mosaicism in Patients With Colorectal Cancer or Polyposis Syndromes: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1949–60.
 114. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE. Molecular Genetics. En: Bean LJH, Gripp KW, editores. Amemiya AGC, GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022, s. f.
 115. Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, Stemmler S, Uhlhaas S, Rahner N, et al. Somatic APCmosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). *Hum Mutat*. 2007;28:985–92.
 116. Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, Konvalinka D, Wijnen JT, Bakker E, et al. Somatic APC mosaicism: An underestimated cause of polyposis coli. *Gut*. 2008;57:71–6.
 117. Ciavarella M, Miccoli S, Prossomariti A, Pippucci T, Bonora E, Buscherini F, et al. Somatic APC mosaicism and

- oligogenic inheritance in genetically unsolved colorectal adenomatous polyposis patients. *Eur J Hum Genet.* 2018;26:387–95.
118. Evaluación del riesgo de cáncer y asesoramiento genético (PDQ®) - Versión para profesionales de salud s. f.
119. Shyr C, Blackford AL, Huang T, Ke J, Ouadaoui N, Trippa L, et al. A validation of models for prediction of pathogenic variants in mismatch repair genes. *Genet Med.* 2022;24:2155–66.
120. Wang W, Chen S, Brune KA, Hruban RH, Parmigiani G, Klein AP. PancPRO: Risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1417–22.
121. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al., Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31:1491–505.
122. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol.* 2022;40:1231–58.
123. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al., Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19:249–55.
124. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, et al., Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2019;30:1221–31.
125. Terraf P, Pareja F, Brown DN, Ceyhan-Birsoy O, Misyura M, Rana S, et al. Comprehensive assessment of germline pathogenic variant detection in tumor-only sequencing. *Ann Oncol.* 2022;33:426–33.
126. Mandelker D, Ceyhan-Birsoy O. Evolving Significance of Tumor-Normal Sequencing in Cancer Care. *Trends Cancer.* 2020;6:31–9.
127. Kuzbari Z, Bandlamudi C, Loveday C, Garrett A, Mehine M, George A, et al., Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol.* 2023;34:215–27.
128. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, Antoniou AC, Lee A, Giles GG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:404–12.
129. Chittenden A, Haraldsdottir S, Ukaegbu C, Underhill-Blazey M, Gaonkar S, Uno H, et al. Implementing Systematic Genetic Counseling and Multigene Germline Testing for Individuals With Pancreatic Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2021;17:e236–47.